



Etude IRMf de la plasticité cérébrale des réseaux moteurs et cognitifs dans la Sclérose Latérale Amyotrophique

Aurélia Poujois

► To cite this version:

Aurélia Poujois. Etude IRMf de la plasticité cérébrale des réseaux moteurs et cognitifs dans la Sclérose Latérale Amyotrophique. Médecine humaine et pathologie. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, 2011. Français. NNT : 2011STET008T . tel-00700621

HAL Id: tel-00700621

<https://theses.hal.science/tel-00700621>

Submitted on 23 May 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ JEAN MONNET – SAINT-ETIENNE

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon Inserm U1028–CNRS UMR5292,

PRES Lyon –Saint-Etienne

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES, INGÉNIERIE, SANTÉ

DOCTORAT

MOTRICITÉ HUMAINE ET HANDICAP

Aurélia POUJOIS

**Étude IRMf de la plasticité cérébrale des réseaux moteurs et cognitifs dans
la Sclérose Latérale Amyotrophique**

Thèse dirigée par le Professeur Jean-Christophe ANTOINE

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2011

Jury :

- Bernard LAURENT (Saint-Etienne), Président
- Franck SEMAH (Lille), Rapporteur
- Shahram ATTARIAN (Marseille), Rapporteur
- Pascal GIRAUX (Saint-Etienne)
- Pierre-François PRADAT (Paris)
- Jean-Christophe ANTOINE (Saint-Etienne), Directeur

« Un grand découvreur est d'abord un prospecteur d'ignorances »

T. Ivainer et R. Leglet. *Les ignorances des savants*. 1996

Ce long travail de Recherche qui a abouti à cette Thèse n'aurait pu avoir lieu sans l'aide précieuse de nombreuses personnes des Services de Neurologie et de Radiologie du CHU de Saint-Etienne et le soutien de ma famille.

Je tenais tout particulièrement à remercier :

- Le Professeur Jean-Christophe Antoine, mon directeur de Thèse qui m'a encouragée à faire ce travail. Sa disponibilité, ses idées, son regard critique mais aussi son éclairage sur les traitements statistiques m'ont été d'une aide précieuse.
- Isabelle Faillenot, ingénieur de Recherche qui m'a entraînée du côté de la force obscure de SPM (et ses diverses versions !) avec patience, calme, entrain et vivacité durant toutes ces années... Et qui m'a soutenue assidument lorsqu'il fallait recommencer une N^{ième} fois les analyses quand une nouvelle idée germait...
- Fabien Schneider pour la mise en place du projet de Recherche, le traitement des données DTI et sa relecture critique.
- Jean-Philippe Camdessanché et Nadia Vandenberghe qui m'ont aidée à recruter les patients et surtout qui ont assuré leur suivi rigoureux sur le plan clinique.
- Catherine Thomas-Antérion pour nos échanges enrichissants et son esprit novateur et critique.
- Les neuropsychologues du CMRR qui ont eu une gentillesse et une patience exemplaires avec les patients lors des fastidieux bilans neuropsychologiques.
- Et bien sûr les patients et leurs conjoints ainsi que les sujets témoins qui ont eu le courage et l'énergie de réaliser ce long et fatigant protocole de Recherche.

Ce travail a par ailleurs reçu le soutien financier du CHU de Saint-Etienne dans le cadre d'un « Projet de Recherche Clinique, CHU Promoteur ».

Une tendre pensée va aussi à ma moitié fidèle et patiente ainsi qu'à mes parents.

Résumé

Ce travail a porté sur les remaniements corticaux précoces des circuits moteurs et extra-moteurs dans la SLA grâce à l'étude des activations IRMf issues de tâches motrices et cognitives. La première partie de nos travaux nous a permis de montrer grâce des tâches simples d'activation motrice en IRMf (1) qu'alors que les patients SLA présentaient un déficit moteur discret, une augmentation des activations corticales est apparue dans les aires sensorimotrices bilatérales du cerveau. (2) Ces modifications précoces de l'activité neuronale étaient corrélées à la latéralisation du déficit moteur du membre ou la prédominance manuelle et surtout, (3) au taux de progression de la maladie à un an et à la survie, suggérant que ce remaniement de l'activité qui correspond probablement à de la plasticité cérébrale a des implications fonctionnelles. Enfin, (4) ce phénomène apparaissait actif puisqu'il s'est poursuivi pendant au moins onze mois. Dans la deuxième partie, nous avons montré lors d'une tâche de fluence verbale silencieuse que (1) les SLA présentaient une suractivation initiale des aires dévolues au processus sémantique avec un renforcement de la connectivité fonctionnelle entre les réseaux (CFR). (2) Au bout de onze mois et alors que l'atteinte des fluences était stable, ce phénomène de compensation s'épuisait avec une diminution conjointe de l'activation des réseaux et de la CFR. La tâche de 2-Back, réalisée alors que les patients ne présentaient pas d'atteinte de la mémoire de travail lors des tests psychométriques, nous a permis de montrer en outre que certains circuits non-moteurs se réorganisaient très précocement chez les patients, alors même qu'ils étaient asymptomatiques.

Mots clés : Sclérose Latérale Amyotrophique, plasticité cérébrale, IRMf, connectivité fonctionnelle des réseaux, réseau sensorimoteur, réseau par défaut, fluence verbale, N-Back, cognition, Analyse en Composantes Indépendantes.

fMRI study of cerebral plasticity of motor and cognitive networks in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Summary

In this work we used motor and cognitive tasks in an fMRI study to explore the early cortical reorganizations of the motor and extra-motor circuits in ALS patients. In a first part, using a simple motor task, we demonstrated (1) that increased cortical BOLD signal changes occurred in specific regions of the brain of ALS patients when their motor deficit was still moderate, and that this early signal changes correlated with (2) the lateralisation of the motor deficit or hand predominance and, more importantly, (3) with the rate of disease progression at one year and survival time, suggesting that modulations of cerebral activity in ALS may have functional implications. Furthermore, (4) this brain plasticity was maintained with time and disease progression during at least eleven months. In a second part, we demonstrated during a silent verbal fluency task (1) that ALS patients presented initially an increased cortical activation of areas devolved to the semantic process with an intensification of the functional network connectivity (FNC). (2) After eleven months and while their performance in tests of verbal fluency was stable, this cerebral compensation ran out with a decrease of the previous cerebral activations and the FNC. A N-back working memory paradigm, realized while the patients did not present any deficit of their working memory, allowed us to show that certain non-motor circuits were reorganized prematurely while patients were still asymptomatic.

Keywords : Amyotrophic Lateral Sclerosis, cerebral plasticity, fMRI, functional network connectivity, sensorimotor network, default-mode network, verbal fluency, N-Back, Independent Component Analysis.

TABLE DES MATIERES

CONTEXTE THEORIQUE DE LA RECHERCHE

A. La plasticité cérébrale

A.1.	Généralités	9
A.2.	Plasticité moléculaire et cellulaire	10
A.3.	Plasticité de l'activité neuronale et des réseaux de neurones	12
A.3.1.	Exploration de l'activité neuronale	12
A.3.2.	Exploration de la connectivité fonctionnelle cérébrale	14

B. La SLA comme modèle d'étude de la plasticité

B.1.	Généralités et présentation clinique	19
B.2.	SLA et atteinte cognitive	20
B.3.	Imagerie morphologique dans la SLA	22
B.3.1.	Anomalies de la voie motrice	22
B.3.2.	Anomalies diffuses du cortex et du sous-cortex	23
B.4.	Plasticité cérébrale et imagerie fonctionnelle dans la SLA	24
B.4.1.	Activations cérébrales en TEP et SPECT	24
B.4.2.	Activations cérébrales lors de paradigmes moteurs et cognitifs.....	25
B.4.3.	Etudes de connectivité dans la SLA	27

C. Hypothèses et objectifs de notre travail

29

TRAVAUX EXPERIMENTAUX

A. Matériel

A.1.	Populations d'étude	30
A.2.	Design de l'étude	30

B. Méthodes

B.1.	Expertises cliniques et neuropsychologiques	33
B.2.	Expertises morphologique et fonctionnelle par IRM	33
B.2.1.	Imagerie morphologique	33
B.2.2.	Imagerie fonctionnelle	35

C. Analyses statistiques

C.1.	Données cliniques	37
C.2.	Analyse des données morphologiques DTI	37
C.2.1.	Prétraitement et traitement des images	37
C.2.2.	Corrélations clinico-radiologiques	38
C.3.	Analyse des données fonctionnelles MOTRICES	39
C.3.1.	Prétraitement et traitement des images	39
C.3.2.	Corrélations clinico-radiologiques	40
C.4.	Analyse des données fonctionnelles COGNITIVES : connectivité	41
C.4.1.	Analyse des composants	41
C.4.2.	Corrélations clinico-radiologiques.....	42
C.4.3.	Analyse de la connectivité fonctionnelle des réseaux (CFR)	43

D. Résultats

D.1.	Cliniques et neuropsychologiques	44
D.1.1.	<i>Evaluation initiale</i>	44
D.1.1.1.	Caractéristiques générales	44
D.1.1.2.	Données motrices	44
D.1.1.3.	Données neuropsychologiques	47
D.1.2.	<i>Évaluation finale</i>	47
D.1.2.1.	Données motrices	47
D.1.2.2.	Données neuropsychologiques	49
D.1.3.	Survie	49
D.2.	Partie « MOTRICITÉ »	51
D.2.1.	<i>Evaluation initiale</i>	51
D.2.1.1.	Etude anatomique en DTI	51
D.2.1.1.1.	<i>Etude centrée sur le FCS</i>	51
D.2.1.1.2.	<i>Etude sur le volume cérébral global</i>	51
D.2.1.1.3.	<i>Corrélations aux données cliniques</i>	51
D.2.1.2.	Etude fonctionnelle en IRMf : main droite, main gauche, bouche	53
D.2.1.2.1.	<i>Activations de groupes (SLA1 et Témoins)</i>	53
D.2.1.2.2.	<i>Comparaisons de groupes : SLA vs Témoins</i>	56

D.2.1.2.3.	Corrélations aux données cliniques	59
D.2.2.	<i>Evaluation finale</i>	61
D.2.2.1.	Activations de groupe (SLA2)	61
D.2.2.2.	Comparaisons de groupes	63
D.2.2.2.1.	<i>SLA2 vs Témoins</i>	63
D.2.2.2.2.	<i>SLA2 vs SLA1</i>	65
D.3.	Partie « COGNITION »	67
D.3.1.	<i>Tâche de fluence verbale</i>	67
D.3.1.1.	Analyse des réseaux (composants) modulés par la fluence	67
D.3.1.1.1.	Analyse de groupes	67
D.3.1.1.2.	Comparaisons de groupes	67
D.3.1.1.3.	Corrélations des composants aux scores cliniques	72
D.3.1.2.	Analyse de connectivité fonctionnelle des réseaux	74
D.3.1.2.1.	Analyse de groupes	74
D.3.1.2.2.	Comparaisons de groupes	76
D.3.2.	<i>Tâche de N-Back</i>	78
D.3.2.1.	Analyse des réseaux (composants)	78
D.3.2.1.1.	Analyse de groupes	78
D.3.2.1.2.	Comparaison de groupes	78
D.3.2.1.3.	Corrélations des composants aux scores cliniques	80
D.3.2.2.	Analyse de connectivité fonctionnelle des réseaux (CFR.....	81
D.3.2.2.1.	Analyse de groupes	81
D.3.2.2.2.	Comparaisons de groupes	81
DISCUSSION GÉNÉRALE		84
CONCLUSION & PERSPECTIVES		104
PUBLICATIONS		106
BIBLIOGRAPHIE		107
GLOSSAIRE		125

CONTEXTE THEORIQUE DE LA RECHERCHE

A. La plasticité cérébrale

A.1. Généralités

La plasticité cérébrale (du grec « πλαστος » « qui est malléable ») est un terme qui décrit les mécanismes par lesquels le cerveau est capable de se modifier. Cette capacité du système nerveux central à modifier sa structure et sa fonction est mise en jeu en réponse à des contraintes internes (développement, maturation, vieillissement normal, expérience, atteintes lésionnelle aiguë ou chronique du système nerveux...) ou externes (nouvelles acquisitions obtenues par l'entraînement, enrichissement/déprivation sensoriels, substances pharmacologiques...) et reflète sa grande puissance d'adaptation. Ce phénomène de plasticité cérébrale est un concept ancien mais qui s'est largement développé depuis une vingtaine d'années avec l'avènement des techniques de biologie moléculaire mais aussi d'imagerie cérébrale fonctionnelle (TEP, IRMf) qui a permis d'explorer quelque uns des mécanismes en cause.

L'idée que le cerveau pouvait être plastique a émergé avec la philosophie grecque et le débat opposant Aristote à Platon. Ce dernier était convaincu que toutes les fonctions cérébrales étaient innées, intrinsèques à l'individu et cette thèse a été largement reprise quinze siècles plus tard par Descartes. A contrario, Aristote émettait l'hypothèse que le fonctionnement cérébral résultait des interactions que nous avons avec le monde qui nous entoure et qu'il se construisait de l'expérience. Cette théorie aristotélicienne a elle aussi eu ses adeptes et s'est développée au cours de l'Histoire avec notamment Charles-Adrien Helvétius qui était un empiriste absolu. Finalement, le plus pondéré des « penseurs » du XVIII^{ème} fut Diderot qui suggérait que l'homme avait un capital inné et que l'expérience se surajoutait pour développer au mieux la pensée et les réflexions. Au cours du XIX^{ème} siècle, le courant de l'anthropologie physique, représenté notamment par l'anatomiste François-Joseph Gall et sa théorie de la phrénologie et par Paul Broca, accordait une part majeure à l'inné. Mais une autre thèse portée par le philosophe Hippolyte Taine coexistait, basée sur une nouvelle conception empiriste des fonctions cérébrales. Dans son traité « De l'intelligence », Taine proposait ainsi que « *les images seraient produites dans le champ de la conscience et qu'elles entreraient en compétition par essais et erreurs jusqu'à ce que ne subsiste que la plus adéquate* » (Changeux, 2010). C'est à la même époque (1890) que le terme de « plasticité » cérébrale a été introduit en neurosciences par William James dans son « Principles of

Psychology». Il faisait alors référence à la susceptibilité des êtres humains aux changements comportementaux. « *Plasticity [. . .] means the possession of a structure weak enough to yield to an influence, but strong enough not to yield all at once. Each relatively stable phase of equilibrium in such a structure is marked by what we may call a new set of habits. Organic matter, especially nervous tissue, seems endowed with a very extraordinary degree of plasticity of this sort; so that we may without hesitation lay down as our first proposition the following, that the phenomena of habit in living beings are due to the plasticity (p. 68)* ». Quelques années plus tard (1904), le neuroanatomiste espagnol Ramón y Cajal apportait les premières preuves anatomiques de la plasticité cérébrale en démontrant que les neurones pyramidaux du cortex sont invariants dans l'espèce humaine, mais ont leur connectivité qui se réorganise avec modification de leurs épines dendritiques à la suite de lésions.

A l'heure actuelle, une des hypothèses princeps est qu'il existe des éléments immuables fixés par une 'enveloppe' génétique dans l'organisation du cortex au niveau macroscopique (lobes, scissures, circonvolutions) mais aussi des processus de plasticité qui génèrent de la variabilité à plusieurs niveaux : celui de la molécule, du neurone (avec notamment un phénomène de neurogenèse), de ses dendrites et de ses synapses, des réseaux de neurones, des réseaux de réseaux...

A.2. Plasticité moléculaire et cellulaire

L'idée d'une neurogenèse a été pressentie par Joseph Altman dans les années 1960 (Altman et al., 1962) et démontrée par MS Kaplan vingt ans plus tard (Kaplan et Hinds, 1977 ; Kaplan, 2001) grâce à un travail sur le cortex visuel de l'animal. En 1992, BA Reynolds montrait, toujours chez l'animal, que des cellules souches pouvaient se différencier soit en neurones, soit en astrocytes (Reynolds, 1992). Depuis 1998, preuve est faite que des processus de neurogenèse existent dans le cerveau des hommes adultes avec la démonstration de l'existence de zones cérébrales pourvues de cellules souches qui fournissent en permanence de nouveaux neurones (Curtis et al., 2007). Ces 'niches germinatives', situées dans la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux et dans la zone sous-granulaire du gyrus denté de l'hippocampe, produisent des cellules souches neurales (précurseurs) qui se différencient en neuroblastes qui vont migrer jusqu'au bulbe olfactif pour la première niche et jusqu'à la couche granulaire du gyrus denté pour la deuxième. Une fois parvenus à destination, ces neuroblastes se différencient en neurones inhibiteurs GABAergiques ou en neurones excitateurs glutamatergiques. Leur rôle a été démontré dans des situations physiologiques de mémorisation et d'apprentissage chez l'homme, lors de

situation de stress chez l'animal (Gould et al., 2000 ; Shors et al., 2001) et dans des situations pathologiques telles que l'hypoxie induite par un AVC ou de maladies neurodégénératives telle la maladie d'Alzheimer (MA) (Curtis et al., 2011 ; Jin et al., 2004). Dans un modèle d'AVC du striatum chez le rongeur, Thored et al. a ainsi montré que, quelques jours après l'ischémie cérébrale, les cellules souches de la zone sous-ventriculaire se différencient en progéniteurs neuronaux, prolifèrent, migrent vers la région de l'ischémie et se différencient en neurones matures jusqu'à quatre mois après la constitution de la lésion (Thored et al., 2006). Chez l'homme, cette prolifération de cellules dans la zone sous-ventriculaire ainsi qu'en bordure de l'infarctus, a elle aussi été démontrée en réponse au signal hypoxique, y compris chez des populations très âgées (Macas et al., 2006). Il semble donc que le cerveau mature humain puisse remplacer certaines catégories de neurones, au moins en cas de mort cellulaire massive, par recrutement des précurseurs produits dans la zone sous-ventriculaire attirés par des substances libérées sur le site lésionnel mais ce phénomène reste insuffisant à la réparation car seuls 0,2 % des neurones initiaux sont remplacés (Thored et al., 2006 ; 2007). Aussi afin d'augmenter la neurogenèse et donc la survie cellulaire, l'injection de facteurs de croissance dans l'hippocampe a été tentée et est efficace mais entraîne cependant une prolifération cellulaire anarchique qu'il faut alors maîtriser (Nakatomi et al., 2002). Enfin, la localisation et la vitesse à laquelle la dégénérescence se produit semblent être d'autres éléments qui jouent un rôle majeur dans la neurogenèse. Ainsi, les lésions trop éloignées du site de production des cellules souches ne reçoivent que peu de nouveaux neurones dans le site lésé et une lésion rapide et massive telle provoquée par une ischémie, entraîne une neurogenèse accrue alors que dans le cadre de la dégénérescence lente et progressive telle rencontrée dans les maladies neurodégénératives de la MA, la production neuronale y apparaît extrêmement faible d'après les quelques études menées chez des modèles animaux (Curtis et al., 2011 ; Steiner et al., 2006).

Par ailleurs, cette formation de néoneurones s'associe aussi à des modifications synaptiques (avec notamment augmentation de la densité des synapses, hyperexcitabilité ou au contraire inhibition synaptique) et dendritiques. Ces dernières qui avaient été initialement décrites par Ramón y Cajal au début du siècle dernier, joueraient un rôle important via des mécanismes cellulaires et moléculaires dans la capacité de stockage de l'information des neurones. En outre, il a été montré que les propriétés des dendrites des neurones corticaux le long de l'arbre dendritique varient lors de pathologies cérébrales et définissent des zones dendritiques possédant des capacités de signalisation spécifiques (Frick et al., 2005 ; Emoto, 2011).

Alors que l'essor des techniques de biologie moléculaire a permis comme nous venons de le voir d'avancer dans la compréhension des phénomènes cellulaires et biochimiques à l'origine de la plasticité, l'imagerie cérébrale fonctionnelle apporte depuis une vingtaine d'années un éclairage de plus en plus précis sur l'activité neuronale, les réseaux de neurones et leur connectivité au cours du développement normal et lors de pathologies cérébrales.

A.3. Plasticité de l'activité neuronale et des réseaux de neurones

A.3.1. Exploration de l'activité neuronale

Différentes techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale telles les tomographies par émission de positons (TEP) ou monophotonique (TEMP ou SPECT-HMPAO) ont vu le jour dès les années 1980 et permettent depuis d'évaluer indirectement l'activité neuronale par le biais de mesures de différentes variables cérébrales telles le métabolisme du glucose ou le débit sanguin cérébral. Ces mesures sont réalisées au repos ou dans le cadre de paradigmes d'activation. Puis, l'imagerie fonctionnelle cérébrale par résonance magnétique (IRMf) s'est rapidement développée et s'est avérée particulièrement adaptée à l'évaluation de la fonction et de l'anatomie du cerveau. D'une part, elle permet d'obtenir à l'échelle individuelle une cartographie de zones cérébrales activées pour une tâche donnée et sa résolution temporelle autorise l'étude des modifications de l'activité cérébrale sur des périodes très courtes avec une excellente résolution spatiale. D'autre part, elle représente une alternative intéressante à la TEP en raison de son innocuité (absence d'irradiation) et de son moindre coût. Le principe de l'IRMf repose sur l'effet BOLD ou « Blood Oxygenation Level Dependant Contrast ». Lors de l'activité neuronale, il existe un découplage entre l'augmentation importante du flux sanguin vers la région cérébrale activée et celle bien moins importante de la consommation d'oxygène. La conséquence en est une augmentation locale d'oxyhémoglobine (HbO₂) sur le versant veineux de l'arbre vasculaire et une diminution relative de la concentration locale en déoxyhémoglobine (Hb). Du fait des propriétés paramagnétiques de la Hb, ce phénomène va provoquer un allongement relatif du T₂ et du T₂^{*}, et donc une augmentation du signal IRM lorsqu'il est acquis avec ces séquences. L'IRM fonctionnelle cérébrale permet ainsi d'enregistrer de manière indirecte l'activité neuronale d'une région cérébrale donnée en recueillant des variations de débit sanguin cérébral au sein de cette même région grâce à cette technique dite du BOLD (Ogawa et al., 1993). Afin d'étudier les modifications de l'activité cérébrale lors d'une tâche, l'IRMf utilise principalement des paradigmes expérimentaux de type « soustraction ». La logique générale est de comparer l'activité

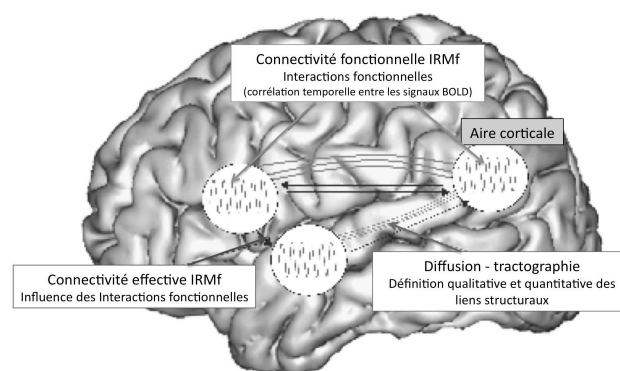
métabolique des sujets dans deux conditions : (1) lors de la réalisation de la tâche (« condition expérimentale ») ; (2) lors de la réalisation d'une tâche semblable à la tâche expérimentale, mais qui ne met en jeu aucun processus exécutif (« condition de contrôle ou de repos »). La comparaison des patterns d'activité cérébrale obtenus dans les conditions expérimentale et de contrôle permet d'isoler les régions cérébrales spécifiquement associées à la tâche et qui sont le siège d'une augmentation d'activité (ou « activation ») voire de diminution de cette activité (ou « désactivation »).

Ces techniques d'imagerie ont été utilisées dans de nombreuses circonstances pathologiques pour explorer les remaniements corticaux. Dans le cadre de lésions aiguës d'origine vasculaire entraînant un déficit moteur, des études ont permis de montrer qu'il existait une modification de l'activité neuronale corticale avec extension spatiale de l'activation de la région motrice primaire contralatérale au membre paralysé et un recrutement des régions sensorimotrices ipsilatérales (Chollet et al., 1991). La mise en jeu de ces dernières régions étant associée à une moins bonne récupération fonctionnelle (Caramia et al., 2000). Cette activation de neurones distants a aussi été observée lors de tâches de langage (répétition, génération de noms) chez des sujets ayant partiellement récupéré d'une aphasia vasculaire avec l'activation des régions fronto-temporales gauches préservées ainsi que des régions symétriques de l'hémisphère droit (Weiller et al., 1995). Ces modifications des activations cérébrales ne sont pas l'apanage des lésions aiguës vasculaires car elles ont aussi été décrites après lésions nerveuses périphériques telles que l'amputation de la main qui entraîne notamment une expansion des représentations sensorimotrices de l'avant-bras et du visage vers les représentations corticales de la main amputée (Chen et al., 2002). Le point intéressant est que ce remodelage apparaît réversible quelques mois après une greffe de la main amputée (Giroux et al., 2001 ; Röricht et al., 2001). Dans le cas de maladies chroniques neurodégénératives, des modifications d'activations cérébrales sont elles aussi décrites comme dans la maladie de Parkinson où pour réaliser convenablement des mouvements automatiques récemment appris, les patients recrutent des aires pariétales, préfrontales, prémotrices et cérébelleuses supplémentaires comparativement aux témoins pour compenser le dysfonctionnement des ganglions de la base (Wu et Hallett, 2005). Dans la MA, de nombreuses équipes se sont intéressées au remaniement de l'activité corticale lors de tâches de mémoire épisodique et ont montré une baisse d'activation dans les lobes temporaux internes, le cortex cingulaire postérieur et les aires associatives temporo-pariétales notamment (Rombouts et al., 2000 ; Grön et al., 2002 ; Sperling et al., 2003 ; Garrido et al., 2002 ; Grossman et al., 2003 ; Kato et al., 2001 ; Petrella et al., 2007). Bien que la majorité des études fonctionnelles retrouve des baisses d'activation temporelles internes qui apparaissent le plus souvent corrélées aux zones

d'atrophie et à l'atteinte des scores de mémoire, des augmentations d'activation ont aussi été mises en évidence (dans le cortex préfrontal latéral lors de l'encodage d'images et le rappel verbal ou dans le cunéus et le cortex cingulaire postérieur lors d'une tâche de mémoire visuelle) suggérant la mise en jeu de mécanismes compensatoires, au moins initialement (Grady et al., 2003 ; Petrella et al., 2007).

A.3.2. Exploration des interrelations entre régions cérébrales : émergence de la connectivité cérébrale

Le cerveau humain est organisé sur le plan anatomique et fonctionnel en réseaux complexes qui permettent la ségrégation et l'intégration de l'information. Ces dernières années, une nouvelle approche de la dynamique cérébrale a vu le jour grâce au développement de méthodes pour explorer *in vivo* la connectivité fonctionnelle et structurale de ces réseaux. Deux méthodes d'imagerie différentes se sont développées en parallèle. La première approche appelée « tractographie », basée sur l'IRM de diffusion, permet de déceler et de quantifier la connectivité structurale (ou anatomique) en mettant en évidence les faisceaux macroscopiques de substance blanche (SB) qui relient les différentes aires cérébrales. La seconde approche, basée sur l'IRMf, offre la possibilité de quantifier la connectivité fonctionnelle en mesurant les interdépendances statistiques entre les signaux BOLD enregistrés dans des aires spatialement éloignées. La combinaison de ces deux techniques reste délicate à mettre en œuvre et commence à se développer (Koch et al., 2002 ; Hamandi et al., 2008 ; Cohen et al., 2008 ; Guye et al., 2008). Ainsi Koch et al. a montré que des régions reliées anatomiquement par des faisceaux de substance blanche sont le siège d'une connectivité fonctionnelle majeure mais que cette connectivité fonctionnelle pouvait aussi être observée entre des régions corticales éloignées non reliées anatomiquement par des faisceaux de SB.



Organisation schématique de la connectivité combinée, structurale et fonctionnelle (modifié d'après Guye et al., 2008)

La connectivité *fonctionnelle* se définit ainsi comme « l'ensemble des corrélations temporelles entre des événements neurophysiologiques distants sur le plan spatial » (Friston et al., 1993). Comme l'IRMf reflète indirectement l'activité neuronale, les interactions neurophysiologiques/fonctionnelles entre des régions anatomiques distinctes peuvent être déterminées à partir des corrélations temporelles des signaux BOLD, même si de telles corrélations peuvent exister en l'absence de connections directes, comme décrit précédemment par Koch et al. En d'autres termes, la connectivité fonctionnelle permet d'explorer les relations entre différents voxels individuels en utilisant les patterns d'activation fonctionnelle d'IRMf.

En pratique, l'étude IRMf des réseaux fonctionnels – et donc de la connectivité fonctionnelle – passe par une première étape de localisation des régions (ou *hubs*) impliquées dans l'activité et formant le réseau à examiner, puis des méthodes de traitement spécifiques du signal et de l'image permettent d'étudier les interactions existant entre ces régions et de quantifier l'évolution de ces interactions au cours du temps (et/ou en fonction de la condition expérimentale). Les premières analyses de connectivité fonctionnelle permettaient d'explorer le réseau à l'aide d'hypothèses *a priori* sur son fonctionnement et les régions qui le composaient et reposaient sur la définition de régions d'intérêt appelées « *seed regions* » à partir desquelles des cartes de corrélation avec tout le cerveau étaient générées (Cordes et al., 2000 ; 2002). Cependant cette approche ne tenait pas compte de possible relations entre plusieurs voxels interdépendants, dépendait de la définition des régions d'intérêt et était sensible aux fluctuations physiologiques et techniques telles que les mouvements de la tête, les pulsations cardiaques et du LCR (Van de Ven et al., 2004 ; Rogers et al., 2007). Depuis, de nombreuses méthodes d'analyses multivariées se sont développées pour résoudre ces problèmes de fluctuations et d'artefacts afin de les distinguer des véritables réseaux de connectivité et actuellement *l'analyse en composantes indépendantes* (ACI) est l'analyse « exploratoire » la plus largement utilisée pour caractériser la connectivité fonctionnelle en IRMf au cours du repos ou lors de tâche d'activation. Dans l'ACI, les données sont vues comme une matrice spatiotemporelle 2D. Une fois les données IRMf 4D « aplanies » dans une matrice spatiotemporelle 2D, elles peuvent être séparées en composants temporellement ou spatialement indépendants. Ainsi, l'application de l'ACI aux données IRMf est utilisée pour identifier les composants de l'activité cérébrale distincts dans l'espace et temporellement cohérents (McKeown et al., 1998 ; Calhoun et al., 2001 ; Thirion et al., 2006 ; Varoquaux et al., 2010). En d'autres termes, cette méthode ACI permet de mettre en évidence des composants représentant les régions cérébrales dont l'activité est synchrone. Chaque composant est donc constitué d'une carte spatiale et d'un décours temporel, la carte ne change pas au cours du temps.

Certains composants représentent des bruits et sont facilement repérables par la répartition particulière des zones impliquées ; par exemple « en couronne » pour les mouvements du sujet, limité au LCR pour les mouvements dus à la respiration/battements cardiaques... Il existe de nombreux algorithmes et logiciels pour faire des ACI à partir d'images IRMf, mais certains ont été développés pour permettre de faciliter les analyses de groupes : repérer facilement un composant chez tous les sujets et faire des analyses statistiques sur les cartes spatiales et sur les décours temporels. On peut ainsi mettre en évidence les réseaux représentatifs d'une population dont l'activité fluctue de façon synchrone et qui peut être modulée par le paradigme.

L'étude de la connectivité fonctionnelle est le plus souvent réalisée à partir des fluctuations spontanées du signal BOLD qui surviennent en permanence à l'état de repos (i.e. en l'absence de stimulations externes) dans le cerveau (Greicius et al., 2003 ; Fox and Raichle, 2007) mais elle peut aussi se faire lors de tâches spécifiques d'activation (Calhoun et al., 2008). Parmi les nombreux réseaux fonctionnels cérébraux mis en évidence, un réseau retient toute l'attention. Il s'agit du réseau dit du « mode par défaut » (RMD) ou « default mode network » qui apparaît invariablement composé du cortex cingulaire postérieur, du précuneus, du cortex préfrontal médian et dorsolatéral et du cortex cingulaire antérieur ventral. Historiquement, ce réseau avait déjà été mis en évidence lors des travaux menés en imagerie d'activation. Lors de la phase de repos (ou de contrôle), il avait été observé une augmentation du signal dans ces régions alors qu'une baisse du signal mesuré dans ces mêmes régions apparaissait lors de la réalisation de la tâche expérimentale (Hutchinson et al., 1999). Ce dernier phénomène appelé « désactivation » étant d'autant plus important que la tâche expérimentale demandait davantage de ressources attentionnelles (Gusnard et Raichle, 2001 ; Raichle et al., 2001 ; Greicius et al., 2003 ; Damoiseaux et al., 2006). Les travaux réalisés en IRMf au repos ont permis de montrer que ce réseau RMD est caractérisé par la présence de fluctuations basse fréquence du signal allant de 0.01 à 0.1 Hz qui sont synchronisées dans le temps ainsi qu'entre les différentes régions cérébrales sus-citées qui sont spatialement éloignées (Cordes et al., 2001). Elles seraient liées aux processus physiologiques nécessaires au métabolisme du glucose du cerveau au repos (Raichle et Mintun, 2006). Cet état de repos conscient qui correspond à une cognition spontanée « par défaut », occupe donc une large partie de notre état éveillé où les entrées/sorties perceptives et cognitives sont minimales puisqu'il survient en l'absence de stimulation somatosensorielle et est donc inhibé lors d'une demande attentionnelle. Actuellement, deux hypothèses possiblement complémentaires émergent quant au rôle de ce RMD. Il serait selon une première hypothèse, caractérisé par l'étude des pensées spontanées multiples incluant le retour sur les expériences passées, la projection dans

le futur, l'introspection, le rapport à l'autre et la théorie de l'esprit, les rêveries diurnes ... L'autre hypothèse suggère que ce RMD aurait un rôle de sentinelle, qui contrôlerait en permanence l'environnement afin de réagir au plus vite (Mevel et al., 2010). Ce réseau est le centre d'intérêt de nombreux travaux car il se modifie précocement lors du vieillissement ou lors de pathologies neurodégénératives.

Au cours du vieillissement normal, l'activité au sein du RMD s'altère en étroite relation avec le dysfonctionnement exécutif liés à l'âge (troubles attentionnels, de la concentration et de la vitesse de traitement de l'information) (Damoiseaux et al., 2006). Lors de tâches d'activation cognitives, une diminution des désactivations dans les cortex pariétal et préfrontal médians de ce RMD est associée à une baisse des performances chez les sujets âgés (Grady et al., 2010). Par ailleurs, les études de connectivité fonctionnelle ont montré qu'il existait une diminution des corrélations entre l'activité du cortex préfrontal médian et celle du cortex cingulaire postérieur avec l'âge. En outre, cette perturbation de connectivité fonctionnelle entre les régions antérieures et postérieures du RMD apparaissait en étroite relation avec l'altération structurale des faisceaux de SB de connexion (Andrews-Hanna et al., 2007).

Le RMD a été largement exploré dans la MA. Les travaux en IRMf d'activation ont montré une diminution de sa désactivation au niveau du cortex préfrontal médian, du précuneus et du cortex cingulaire postérieur alors même que les analyses morphologiques ne retrouvaient pas d'atrophie (Lustig et al., 2003 ; Celone et al., 2006). Rombouts et al. ont montré que cette atteinte fonctionnelle pouvait être précoce, dès le stade MCI avec lors de tâches d'encodage visuel et de mémoire de travail, une désactivation du précuneus et du cortex préfrontal médian de moins en moins intense du stade MCI au stade MA par rapport aux témoins (Rombouts et al. 2005). L'étude longitudinale de ce réseau RMD semble pouvoir donner des éléments pronostics quand à la conversion des patients MCI en MA au bout de 3 ans de suivi car plus les désactivations deviennent faibles dans le RMD, plus le risque de développer une MA augmente (Petrella et al., 2011). Les études de connectivité ont pour leur part mis en évidence des diminutions de la connectivité au sein du cortex cingulaire postérieur, du précuneus et de l'hippocampe ainsi qu'entre ces régions (Grecius et al., 2004 ; Wang et al., 2006 ; Zhang et al., 2010 ; Qi et al., 2010). Au sein de l'hippocampe, les fluctuations basses fréquences caractéristiques du RMD apparaissent de plus en plus asynchrones au cours de l'évolution de la MA et engendrent au maximum une interruption de la connectivité entre l'hippocampe et le reste du cerveau (Xu et al., 2008). La connectivité hippocampique diminuerait donc au fur et à mesure que la MA avance. Cependant, alors que la majorité des études a mis en évidence une diminution de connectivité fonctionnelle

dans la MA, certains travaux rapportent au contraire une augmentation dans certaines régions occipitales (Wang et al., 2006), préfrontales, pariétales latérales et temporales moyennes ou entre l'hippocampe gauche et le cortex préfrontal dorsolatéral (Qi et al., 2010). Comme pour les hyperactivations de régions corticales en IRMf, ces modifications de la connectivité pourraient témoigner de mécanismes compensatoires au moins au début de la maladie. Enfin, les réserves cognitives des patients pourraient aussi influencer le niveau de désactivation du RMD (Bosch et al., 2010).

Pour l'heure, le substratum anatomique des réarrangements de l'activité neuronale et des réseaux mis en évidence en IRMf reste inconnu. L'hypothèse dominante est qu'il s'agit probablement d'un phénomène de plasticité, mais d'autres mécanismes telle qu'une levée d'inhibition de cellules normalement inhibées peuvent être aussi évoqués.

B. La sclérose latérale amyotrophique (SLA) comme modèle d'étude de la plasticité

B.1. Généralités et présentation clinique motrice

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) appartient au groupe des atteintes dégénératives du motoneurone. Il existe une forme sporadique (90 % des cas) et une forme familiale plus exceptionnelle à transmission autosomique dominante ou récessive. En Allemagne, l'incidence annuelle est de 2,5 nouveaux cas /100 000 habitants (Preux et al., 2000 ; Soriani et al., 2009). Cette affection touche un peu plus les hommes (sex-ratio de 1,5/1) et l'âge moyen de début oscille autour de 60 ans en sachant que les formes à début bulbaire sont en moyenne de quatre à cinq ans plus tardives. Le taux moyen de mortalité est estimé à 0,8 /100 000 habitants. La médiane de survie est proche de 36 mois, mais 5% des patients ont une stabilisation de la maladie avec une survie pouvant dépasser 10 ans (Turner et al., 2003) et 10 à 30% des patients ont une espérance de vie supérieure à 60 mois (Testa et al., 2004). L'âge de début avant la cinquantaine et l'atteinte initiale des membres seraient corrélés à une espérance de vie plus longue (del Aguila et al., 2003 ; Chiò et al., 2009 ; Magnus et al., 2002).

La cause de la SLA est encore inconnue, mais 20% des cas familiaux sont secondaires à une des 135 mutations découvertes jusqu'à maintenant du gène de la superoxyde dismutase de type 1 (SOD1), enzyme intervenant dans la protection contre le stress oxydatif (Beckman et al., 2001 ; Vucic et al., 2009). La neuropathologie démasque classiquement une atrophie lobaire frontale et temporale avec perte neuronale, spongieuse linéaire superficielle et des inclusions intraneurales tau-négative et synucléine-négative (Rippon et al., 2006). Par ailleurs, il existe probablement un lien majeur entre la SLA et la démence fronto-temporale (DFT) car d'une part il existe des signes d'atteinte du motoneurone chez des DFT et chez des DFT familiales, d'autre part il a été découvert récemment en neuropathologie des inclusions TDP-43 et FUS qui s'avèrent être des composants clés des maladies du motoneurone, des DFT-SLA et de quelques cas de DFT pures. Enfin, des mutations des gènes TDP-43 (ou TARDBP) et FUS viennent d'être découvertes (Rademakers et al., 2009).

Le signe cardinal de la SLA correspond à une perte des cellules géantes pyramidales de Betz dans le cortex moteur primaire (Brownell et al., 1970). Du fait de cette dégénérescence progressive des motoneurones, la présentation neurologique principale est celle d'un déficit moteur progressif des membres associé à des fasciculations et des crampes puis à une

amyotrophie. Le début est volontiers brachial (40% des cas) à prédominance distale, mais peut aussi concerner les muscles de la sphère oro-pharyngée (30%) ou les membres inférieurs (30 %). L'atteinte cervico-bulbaire conditionne le pronostic et se manifeste par une amyotrophie linguale avec fasciculations, une dysarthrie voire une anarthrie, des troubles de la déglutition et une dyspnée par atteinte du diaphragme. Depuis quelques années le caractère syndromique de cette maladie s'impose car aux signes d'atteinte du neurone moteur central et périphérique, s'associent de façon non exceptionnelle des signes sensitifs ou surtout cognitifs.

B.2. SLA et atteinte cognitive

Selon les premières études épidémiologiques des années 1980, 3 à 6% des patients présentent l'association d'une atteinte du motoneurone et d'un syndrome démentiel de type DFT avec sur le plan anatomopathologique la présence d'une dégénérescence spongiforme neuronale des cortex préfrontaux et temporaux et une atteinte des régions limbiques (Wightman et al., 1992 ; Ikemoto et al., 2000). En dehors des DFT, la prévalence des troubles cognitifs dans les SLA à forme sporadique a été estimée entre 35,6% et 52% d'après deux études réalisées sur des cohortes de 100 et 146 patients avec une altération modérée des fonctions cognitives (Massman et al., 1996 ; Lomen-Hoerth et al., 2003). Mais ces données sont issues de petites cohortes avec des biais de sélection, une définition variée de l'atteinte cognitive et des tests psychométriques différents ce qui rend l'estimation probablement imprécise. Les études sont maintenant plus adaptées à la pathologie du motoneurone et utilisent notamment des tâches non chronométrées ou des tests avec choix stratégiques. Un essai d'homogénéisation a même été tentée avec la proposition d'expertises psychométriques standardisées pour l'exploration cognitive des patients SLA (Strong et al., 1996, 1999). Récemment une batterie de tests écologiques adaptés au déficit moteur des patients a été proposée et a permis de mettre en évidence la même atteinte cognitive que celle déjà décrite dans les études antérieures (Stukovnik et al., 2010). A ce jour, les profils cognitifs associés à la SLA restent variables, d'une atteinte dysexécutive discrète à un véritable tableau de DFT. Il peut exister une altération modérée et globale des fonctions cognitives (Kew et al., 1993a et 1993b) avec parfois des difficultés d'apprentissage et de mémoire (Ludolph et al., 1992 ; Abe et al., 1997). Pour beaucoup d'auteurs, l'atteinte est surtout de type dysexécutive avec une flexibilité mentale altérée montrant une baisse des capacités de catégorisation, de conceptualisation et de planification (Dary-Auriol et al., 1997 ; Vercelletto et al., 1999 ; Abrahams et al., 2000 ; Ringholz et al. 2005) ainsi qu'une atteinte du rappel libre avec une relative épargne de la mémoire de

reconnaissance confirmant un dysfonctionnement plutôt préfrontal à l'origine de l'anomalie de rappel (récupération) (Phukan et al. 2007 ; Mantovan et al., 2003). Une méta analyse récente va dans ce sens en concluant que certains aspects de la mémoire sont systématiquement atteints chez les patients SLA : rappel immédiat et différé dans une tâche de mémoire visuelle et rappel immédiat dans une tâche de mémoire verbale avec un profil sous-cortical (Raaphorst et al., 2010). Bien que l'expertise soit rendue difficile par la dysarthrie fréquente, les troubles phasiques existent et semblent être plus fréquents dans les formes bulbaires (Abrahams et al. 1997). On retrouve des difficultés de dénomination, une désorganisation lexicale, des troubles de la fluence verbale ainsi qu'une lenteur d'élocution (Strong et al., 1996). Au maximum, certains patients développent une aphasie progressive non fluente avec agrammatisme dans la production et diminution de la compréhension syntaxique. Le déficit de fluence verbale prédominant chez les patients SLA serait essentiellement lié à un trouble dysexécutif plutôt qu'à un trouble de mémoire de travail mais aussi à minima à un trouble de langage (Abrahams et al., 2000 ; 2004).

Une question importante reste en suspens concernant l'évolution des troubles cognitifs au cours du temps et leur responsabilité dans l'évolution de la maladie. Certains facteurs de risque des troubles cognitifs ont été suspectés tels que l'âge avancé lors du diagnostic, le sexe masculin, le bas niveau d'éducation, une histoire familiale de DFT, une capacité vitale expiratoire basse et l'atteinte bulbaire initiale ou pseudobulbaire (Massman et al., 1996 ; Lomen-Hoerth et al., 2003 ; Schreiber et al., 2005). Cependant ce dernier statut reste débattu (Gordon et al., 2010 ; Robinson et al., 2006). Les études longitudinales avec un suivi supérieur à 18 mois, montrent que la progression de l'atteinte cognitive reste par contre modérée, non synchrone avec la progression du déficit moteur et que le statut cognitif n'influence pas la survie (Schreiber et al., 2005 ; Rippon et al., 2006).

Outre l'atteinte purement cognitive, les patients SLA peuvent présenter des troubles du comportement qui sont actuellement mieux appréhendés. Selon l'étude de Grossman et al., l'apathie, dont la prévalence est estimée à 55%, est le signe le plus fréquent et est corrélé au score de fluence verbale. Par contre elle n'apparaît pas corrélée au déficit moteur, au score de dépression ni à la fonction respiratoire (Grossman et al., 2007). Grâce à une échelle de comportement frontal (Frontal Systems Behavioural Scale) désignée pour étudier l'apathie, la dysfonction exécutive et la désinhibition, Witgert et al. ont confirmé cette atteinte comportementale en montrant chez une population de 225 SLA, une augmentation du score chez 25% des patients dont un tiers avait une atteinte d'au moins un domaine (Witgert et al. 2010). Par ailleurs, d'autres aspects des troubles frontaux ont été mis en évidence avec des comportements de gloutonnerie, boulimie, compulsions

et stéréotypiques (Gibbons et al., 2008 ; Lillo et al., 2010a ; 2010b) chez les patients SLA non déments. Enfin, peu d'études se sont intéressées à l'émotion des patients SLA alors que cet aspect a été largement étudié dans le cadre des DFT. Une étude de cognition sociale chez 13 patients avec une SLA à forme bulbaire a montré une baisse de la reconnaissance des émotions faciales (joie, tristesse, colère, peur, surprise, dégoût) chez les patients comparativement aux témoins appariés alors que 50% des patients n'avaient ni dépression ni atteinte cognitive au MMS (Zimmerman et al., 2007). Des difficultés sélectives de la reconnaissance de la peur sur les visages a aussi été décrite comme chez les patients avec atteinte de l'amygdale (Schmolck et al., 2007).

B.3. Imagerie morphologique dans la SLA

B.3.1. Anomalies de la voie motrice

L'atteinte du premier motoneurone étant un des signes princeps de la SLA, les études d'imagerie se sont naturellement intéressées au faisceau cortico-spinal (FCS) et au cortex moteur des patients SLA. Ainsi en séquences T2 et de densité de protons, des hypersignaux bilatéraux, situés préférentiellement sur la capsule interne ont été décrits avec une spécificité de 100% mais une faible sensibilité (Cheung et al., 1995 ; Ishikawa et al., 1993). La combinaison des séquences T2, densité de protons et Flair arrivant ainsi à une sensibilité de 62% (Charil et al., 2009). Ces signaux, non visibles en début de maladie, apparaissent corrélés à une progression plus rapide de la maladie mais non aux scores moteurs cliniques (Hecht et al., 2002). L'IRM avec transfert de magnétisation qui a une résolution supérieure aux séquences IRM classiques a été appliquée chez les patients SLA au stade précoce de la maladie et apparaît être une technique plus sensible, mais est cependant peu utilisée. Des hypersignaux le long des FCS a été mis en évidence dans 80% des patients (Da Rocha et al., 2004) et le un ratio de transfert de magnétisation est apparu diminué au niveau de la capsule interne dans 3 à 20% des cas ce qui serait un reflet précoce de la dégénérescence neuronale du FCS (Kato et al., 1997 ; Tanabe et al., 1998). Lors de l'étude in vivo en spectroscopie par résonance magnétique, des modifications du cortex moteur de patients ont été mises en évidence avec une réduction du N-acétylaspartate (NAA). Le NAA étant un biomarqueur de l'intégrité neuronale, cette réduction correspondrait à une perte ou un dysfonctionnement neuronal dans cette région motrice (Ellis et al., 2001). Cependant, la valeur diagnostique de cet examen reste pauvre.

L'IRM en « tenseur de diffusion » (DTI) est actuellement la technique la plus sensible pour mettre en évidence une atteinte minime des faisceaux de substance blanche et notamment de la

voie pyramidale. Elle permet de caractériser les propriétés de diffusion des molécules d'eau in vivo (Pierpaoli et al., 1996). Cette diffusion est habituellement limitée par les membranes cellulaires ou les structures nerveuses qui se comportent comme des obstacles aux mouvements spontanés des molécules d'eau. Aussi ces dernières tendent elles à s'orienter de préférence le long des axones ce qui conduit à un biais directionnel ou diffusion d'anisotropie. L'indice d'anisotropie fractionnelle (FA : fractional anisotropy) mesure la direction (ou cohérence) des fibres de substance blanche et l'indice de diffusivité moyenne mesure l'amplitude des mouvements des molécules d'eau le long du faisceau pyramidal. Par le biais de modifications structurales, la dégénérescence des fibres pyramidales entraîne un changement de direction des fibres et donc une variation de l'anisotropie. La résolution spatiale de 3x3 mm inhérente à cette technique est cependant une limite ce d'autant qu'on l'utilise dans des régions où la taille des faisceaux de SB oscille entre 1 et 3 mm (Beaulieu, 2002). Dans la SLA, la baisse de la fraction d'anisotropie (FA) apparaît donc être un marqueur de la dégénérescence axonale et de l'atteinte de la myéline des fibres périphériques et centrales (Ciccarelli et al., 2006). Les nombreuses études en DTI dans la SLA ont utilisées soit une approche par régions d'intérêt (ROI) sur le FCS, soit encore une analyse sur le volume cérébral global (Voxel Based Analysis ou VBA). Les résultats sont concordants et montrent une atteinte des faisceaux moteurs (souvent infra-clinique) sous forme d'une baisse bilatérale de la FA le long du FCS et notamment au niveau du bras postérieur de la capsule interne, sous les cortex moteur et prémoteur et dans le tronc cérébral (Wang et al., 2006a ; Abe et al., 2004 ; Iwata et al., 2008 ; 2011 ; Graham et al., 2004 ; Hong et al., 2004 ; 2008 ; Ellis et al., 1999 ; Sach et al., 2004). La baisse de la FA est corrélée à la sévérité de la maladie, le taux de progression, les scores cliniques et mesures électro physiologiques (PEM) de l'atteinte du premier motoneurone (Wang et al., 2006b ; Ellis et al., 1999 ; Abe et al., 2004 ; Iwata et al., 2008, 2011 ; Graham et al., 2004 ; Ciccarelli et al., 2006 ; 2009). En outre, les patients avec atteinte initiale bulbaire présenteraient une baisse de la FA plus marquée (Ellis et al., 1999).

B.3.2. Anomalies diffuses du cortex et du sous-cortex.

En parallèle des constatations cliniques, les études d'imagerie cérébrale sont elles aussi en faveur d'un processus lésionnel dégénératif diffus non limité au cortex moteur. En IRM morphologique, environ 65% des patients SLA présentent une atrophie corticale qui débiterait au niveau du lobe frontal et du pôle temporo-polaire puis gagnerait la région pré-centrale et post-centrale, cingulaire puis le corps calleux (Kato et al., 1993). Les études volumétriques cérébrales en VBM (Voxel Based Morphometry) ont confirmé cette diffusion de l'atteinte en montrant une

perte du volume de substance grise étendue dans les régions frontales antérieures mais aussi temporale, pariétales, limbiques dont l'amygdale et thalamiques (Ellis et al., 2001 ; Agosta et al., 2007 ; Mezzapesa et al., 2007 ; Chang et al., 2005 ; Filippini et al., 2010 ; Pinkhardt et al., 2006). Chez les patients symptomatiques, l'analyse de la SB par étude en VBA retrouve aussi ce dysfonctionnement cérébral largement diffus sous forme d'anomalies du corps calleux, de la substance blanche frontale, pariétale et temporale et du faisceau unciné (Agosta et al., 2007, 2010 ; Sage et al., 2007, 2009 ; Ciccarelli et al., 2009 ; Filippini et al., 2010).

B.4. Plasticité cérébrale et imagerie fonctionnelle dans la SLA

B.4.1. Activations cérébrales en imagerie TEP et SPECT

Les premières études en TEP et SPECT-HMPAO des années 1980 ont mis en évidence un dysfonctionnement de l'activité neuronale dans les aires motrices mais aussi extra-motrices des patients avant même l'apparition de l'atrophie corticale. Dalakas et al. décrivait ainsi un hypo métabolisme diffus dans la forme classique de SLA, qui était corrélé à l'évolutivité de la maladie (Dalakas et al., 1987). Puis, les techniques radiologiques s'améliorant, la topographie des modifications du métabolisme ont pu être précisées. Ainsi, une diminution du débit sanguin cérébral a été démontré au repos dans le cortex sensorimoteur primaire mais aussi dans les régions prémotrices et pariétales des patients avec déficit moteur modéré (Kew et al., 1993a et 1993b). L'utilisation du flumazenil, marqueur GABAergique qui se fixe sur les récepteurs des cellules pyramidales et des interneurons, a permis de montrer une atteinte des cortex préfrontal, prémoteur, moteur, pariétal supérieur et visuel associatif chez les patients, confirmant la diffusion de l'atteinte à des régions non-motrices (Lloyd et al., 2000). Différents types de profils métaboliques liés aux formes et stades cliniques ont aussi été distingué ce qui suggéraient déjà une certaine dynamique des remaniements de l'activité neuronale au sein du cerveau des patients (Kew et al., 1993a ; Habert et al., 2007). Avec le développement de l'IRMf qui permet une analyse indirecte de l'activité neuronale lors de tâches spécifiques avec une meilleure résolution spatiale (mais une résolution temporelle toujours médiocre) et surtout sans le problème de la radioactivité, de nombreuses équipes ont exploré les modifications de l'activité corticale et sous-corticale au cours de la SLA en utilisant des paradigmes moteurs mais aussi non-moteurs.

B.4.2. Activations cérébrales lors de paradigmes moteurs et cognitifs

Paradigmes moteurs :

Quelques soient les paradigmes moteurs utilisés lors des différentes études en IRMf, les patients SLA présentent globalement un volume d'aires cérébrales activées plus élevé que les témoins lors de la réalisation des tâches motrices, avec un recrutement d'aires motrices mais aussi extra-motrices suggérant ainsi une réorganisation fonctionnelle et une plasticité corticale. Ainsi Konrad et al. ont montré chez douze patients une activité augmentée dans les aires prémotrices, l'AMS et le cervelet comparativement aux témoins lors d'une tâche de flexion contrôlée du doigt (Konrad et al., 2002). Les mêmes augmentations d'activité, avec parfois un déplacement antérieur des régions prémotrices ou un recrutement des aires sensorimotrices et pariétales, ont été retrouvées chez des patients réalisant des mouvements séquentiels des doigts (Lotze et al., 1999 ; Peschel et al., 2001) ou lors de mouvements aléatoires de la main sur un joystick (Stanton et al., 2007b). Les rares études fonctionnelles longitudinales ont montré que les modifications d'activation n'étaient pas stables au cours de l'évolution de la maladie. Lulé et al. ont ainsi montré lors d'une tâche motrice des membres supérieurs, que l'activation du cortex prémoteur apparaissait progressivement au cours de l'évolution (Lulé et al., 2007). L'étude de Mohammadi et al. a quant à elle décrit une augmentation initiale de la taille des régions activées contralatérales au mouvement (cortex moteur primaire et prémoteur, cortex sensorimoteur et AMS), que les patients aient un déficit moteur ou non, puis la diminution de l'intensité de l'activation au sein du cortex sensorimoteur avec l'apparition du déficit moteur (Mohammadi et al., 2011). Une hypothèse pour expliquer ces modifications locales d'activité cérébrale serait le développement de nouvelles synapses et de nouveaux circuits neuronaux pour compenser la perte sélective des cellules pyramidales du cortex moteur ou la levée d'inhibition de connexions horizontales cortico-corticales préexistantes (Sanes et al., 2000 ; Wall et al., 2002 ; Schoenfeld et al., 2005). Mécanisme d'ailleurs non spécifique de la SLA car ces modifications ont aussi été décrites dans les AVC avec atteinte motrice (Weiller et al., 2006).

Les modifications cérébrales observées concernent aussi l'hémisphère ipsilatéral au mouvement avec une augmentation d'activité dans le cortex sensorimoteur, les aires motrices primaires et pariétales (Konrad et al., 2002 ; Schoenfeld et al., 2005). Présentes aussi chez les sujets sains, ces activations seraient essentiellement liées à la difficulté de la tâche (Schoenfeld et al., 2005 ; Peschel et al., 2001 ; Stanton et al., 2007b) et refléteraient la mise en jeu des projections

ipsilatérales préservées du FCS ou une levée d'inhibition des connexions transcallosales inter-hémisphériques (Allison et al., 2000 ; Caramia et al., 2000)

Enfin, bien que peu explorées, les régions sous-corticales telles les ganglions de la base et le cervelet sont elles aussi le siège d'une augmentation d'activité chez les SLA réalisant une tâche motrice (Konrad et al., 2006 ; Tessitore et al., 2006). Ces modifications sous-corticales pourraient être le reflet d'une augmentation du signal 'top-down' venant des aires motrices secondaires qui sont étroitement connectées au système des ganglions de la base (Alexander et Crutcher, 1990) ou au contraire être le point de départ d'une régulation 'bottom-up' sur les circuits corticaux (Perkel et Farries, 2000).

Paradigmes cognitifs :

Vue la présence de discrets troubles cognitifs précocement dans la maladie, c'est tout naturellement que les équipes de recherche se sont intéressées aux modifications corticales fonctionnelles lors de paradigmes cognitifs. Avant l'ère de l'IRMf, des études en TEP portant sur des patients SLA non déments ont associé un léger déficit neuropsychologique (réduction des fluences verbales et difficultés mnésiques lors de la reconnaissance de visages et l'appariement de mots couplés) à des hypométabolismes dans plusieurs régions cérébrales telles les cortex moteur et sensorimoteur, l'AMS, la partie antérieure du cortex cingulaire, la région fronto-basale, le cortex pariéto-occipital et la région thalamique (Ludolph et al., 1992 ; Kew et al., 1993a). Une autre étude différenciait six patients sans trouble neuropsychologique de six patients avec altération cognitive par une diminution de l'activité au niveau du cortex frontal dorsolatéral, prémoteur, insulaire et du thalamus droit (Abrahams et al., 1996). Ces études métaboliques ont ainsi permis de mettre en évidence l'implication de circuits thalamo-frontaux dans la SLA et la réorganisation corticale résultant de la perte neuronale. Les études de débit sanguin cérébral par SPECT-HMPAO retrouvaient ces résultats et corrélaient les troubles attentionnels et dysexécutifs à une hypoperfusion à prédominance frontale (Waldemar et al., 1992 ; Abe et al., 1993). L'étude de Vercelletto et al. portant sur douze patients en début d'évolution avec altération de la mémoire verbale et visuelle, de la fluence verbale et un discret dysfonctionnement exécutif, montrait dans 50% des cas une hypoperfusion rolandique et dans 16.7% des cas une hypoperfusion étendue en dehors de la zone motrice. L'analyse n'a cependant pas permis de retrouver de corrélations clinico-métaboliques (Vercelletto et al., 1999).

En IRMf, seule une étude datant de 2004 a étudié les remaniements corticaux chez des patients SLA lors de tâches cognitives, il s'agissait d'une tâche de fluence littérale et d'une tâche de dénomination. Le test de fluence verbale qui consiste en l'émission d'un maximum de mots commençant par une lettre donnée dans un temps limité est caractérisé par la production intrinsèque rapide de mots, sans indice extérieur. La réussite à ce test nécessite l'amorçage et l'utilisation de stratégies efficaces de rappel et l'alternance de stratégies pour pouvoir continuer à produire des mots, donc de l'intégrité de processus exécutifs. Le test de dénomination diffère du test de fluence verbale dans le fait que les réponses sont déterminées par des stimuli externes (photo d'objets). Il dépend ainsi moins des ressources exécutives. Lors du test de fluence verbale, les auteurs ont mis en évidence une diminution significative de l'activation dans des régions étendues du cortex préfrontal dorsolatéral (gyrus frontal moyen (BA10/46) et gyrus frontal inférieur (BA44) gauches, gyrus frontal moyen (BA9/46) droit) et dans le cortex cingulaire antérieur (BA32) avec une corrélation avec le score de fluence. D'autres baisses d'activations été notées dans les régions temporale (BA21) et pariétale (BA31/40) gauches. De plus, les SLA présentaient de petits clusters (gyrus temporal moyen droit, gyrus frontal supérieur gauche et gyrus frontal inférieur droit) avec une activité augmentée comparativement aux témoins. Le test de dénomination révélait lui aussi des diminutions de l'activation dans les régions préfrontales (gyrus frontal inférieur (BA44/46) gauche et droit), dans le gyrus cingulaire (BA24), les lobules pariétaux bilatéraux (BA18), les lobes temporal (BA37/22) et occipital (BA19) gauches. Ces baisses d'activation lors des deux tâches distinctes témoignant ainsi d'une atteinte dysexécutive mais aussi des systèmes du langage dans la SLA (Abrahams et al., 2004).

B.4.3. Etudes de connectivité dans la SLA

Pour l'heure, peu d'équipes se sont intéressées à l'étude de la connectivité fonctionnelle chez les patients SLA. Tous les travaux publiés se sont focalisé sur les réseaux moteurs et il apparaît qu'une baisse de la connectivité au sein des réseaux sensorimoteurs fasse l'unanimité (Mohammadi et al. 2009 ; Jelsone-Swain et al., 2010 ; Agosta et al., 2011). Par souci de simplicité chez ces patients fatigables et parce que cette technique a été largement explorée chez le sujet sain, ces quelques études publiées ont été réalisées à partir des fluctuations spontanées du signal BOLD à l'état de repos et non à partir de tâches d'activation.

Dans une première étude comparant par une ACI les réseaux fonctionnels au repos de 20 patients SLA à 20 témoins appariés, cinq réseaux fonctionnels ont été mis en évidence parmi

lesquels le réseau sensorimoteur et le réseau dit du « mode par défaut » (RMD) apparaissaient différents de ceux des sujets contrôles. Les patients SLA présentaient une altération du cortex pré moteur au sein du réseau sensorimoteur et d'une partie du RMD (cortex cingulaire antérieur ventral, cingulaire postérieur et pariétal inférieur bilatéral) impliquée dans le fonctionnement exécutif (Mohammadi et al. 2009).

Partant du principe que l'atrophie initiale siège au niveau du cortex moteur primaire (M1) dans la SLA, l'équipe de Jelsone-Swain s'est de son côté focalisée sur M1 afin d'y étudier la connectivité fonctionnelle au sein de cette structure par le biais des données IRMf de repos. L'étude s'est intéressée aux deux gyri précentraux de 20 patients SLA à forme squelettique qui furent « parcellisés » en de nombreuses régions d'intérêt afin d'augmenter la sensibilité de l'analyse. Il a ainsi été observé une baisse de la connectivité fonctionnelle entre les cortex moteurs primaires droit et gauche chez les patients. Les régions dorsales bilatérales de M1 dont la somatotopie correspond aux membres, étaient en outre le siège d'une baisse de connectivité plus importante qui était corrélée à l'atteinte motrice clinique, suggérant ainsi une relation symptomatique avec la connectivité M1 interhémisphérique (Jelsone-Swain et al., 2010).

La connectivité fonctionnelle semble se moduler au cours de l'évolution de la maladie. En effet, une étude récente couplant une analyse de connectivité structurale DTI des FCS à une analyse de connectivité fonctionnelle centrée sur les réseaux sensorimoteurs (analyse en « *seed regions* ») a montré qu'il existait une augmentation de la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux sensorimoteurs lorsque les FCS étaient intègres puis que cette connectivité fonctionnelle au sein de ces réseaux diminuait avec l'apparition d'anomalies de la FA sur les FCS. Cette réduction de la connectivité fonctionnelle dans le réseau sensorimoteur étant corrélée à la sévérité de la maladie. L'hypothèse qui en découle est donc que la connectivité fonctionnelle corticale au sein du réseau moteur augmente initialement pour compenser l'atteinte microstructurale débutante puis s'épuise lorsque l'atteinte devient trop importante (Agosta et al., 2011).

C. Hypothèses et objectifs de notre travail

L'objectif de notre travail a été d'étudier en IRMf dans un modèle de maladie neurodégénérative, la SLA, (1) les remaniements précoces de l'activité cérébrale et des interactions entre les réseaux neuronaux ainsi que (2) la dynamique de ces modulations cérébrales au cours de l'évolution de la maladie. Deux approches complémentaires ont été utilisées pour étudier ces phénomènes de plasticité cérébrale grâce à l'IRMf. Nous nous sommes intéressés dans un premier temps aux réorganisations corticales inhérentes à l'atteinte motrice des patients grâce à des tâches d'activation motrices. Puis nous avons complété notre étude par une approche cognitive de la maladie en analysant les modifications de l'activité cérébrale et de la connectivité fonctionnelle entre les réseaux mis en jeu lors de deux tâches cognitives exécutives (fluente et 2-Back). Nous avons ainsi cherché à comprendre si ces modulations des activités cérébrales au sein des réseaux moteurs et extra-moteurs et entre ces réseaux :

- ⇒ pouvaient influencer la dynamique de la maladie et expliquer les différentes formes évolutives de la maladie ? voire avaient un rôle fonctionnel / protecteur ?
- ⇒ étaient corrélées à la dégénérescence neuronale ?
- ⇒ évoluaient dans le temps dans une maladie progressive comme la SLA ?

Nous avons ainsi inclus dans notre étude descriptive, longitudinale, sans bénéfice individuel direct, des patients SLA à un stade précoce de leur maladie que nous avons comparés à un groupe de témoins appariés, et suivi dans le temps. Les sujets ont eu à l'inclusion un examen clinique et neuropsychologique complet ainsi qu'une première exploration anatomique (DTI) et fonctionnelle (IRMf) avec des tâches motrices et cognitives. Puis, les patients ont été suivis cliniquement tous les trimestres et lors de leur passage à un stade sévère de leur maladie, ou après un maximum d'un an d'évolution (pour les formes peu évolutives), nous les avons à nouveau évalué avec la même expertise clinique, neuropsychologique et d'imagerie qu'à l'inclusion. Ces données longitudinales cliniques et d'imagerie nous ont ainsi permis d'étudier les modifications cérébrales initiales, leur évolution ainsi que leurs corrélations avec la progression clinique.

Cette étude a fait l'objet d'un accord du CPPRB le 22 novembre 2004.

TRAVAUX EXPERIMENTAUX

A. Matériel

A.1. Populations d'étude

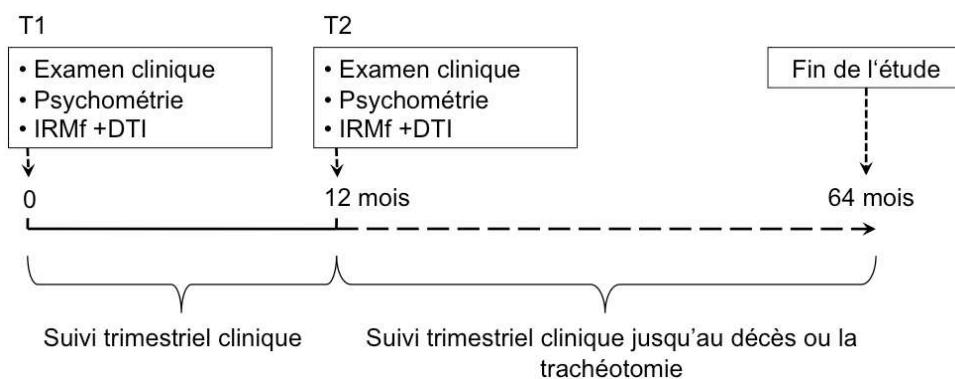
Dix-neuf patients présentant une SLA (groupe SLA) selon les critères d'El Escorial (Brooks et al., 1994) et recevant un traitement par riluzole ont été comparés à vingt et un témoins (groupe Témoins) appariés en âge et sexe. Les critères d'inclusion et d'exclusion des deux groupes étudiés sont spécifiés dans l'Annexe 1.

A.2. Design de l'étude

Le déroulement de l'étude a été le suivant :

Groupe SLA (cf. Annexe 2) : Le recrutement des patients s'est fait pour la majorité des cas au sein du Centre de Référence SLA du CHU de Saint-Étienne et au Centre de Référence SLA du CHU de Lyon pour trois patients. Une fois les critères d'inclusion et d'exclusion vérifiés chez tous les patients dont le diagnostic de SLA venait d'être posé, l'étude a été présentée aux patients susceptibles d'être inclus et le consentement signé par le patient en cas d'acceptation de l'étude. Une fois inclus, les patients ont eu un examen clinique et neurologique et ont ensuite réalisé une évaluation neuropsychologique complète dans l'unité de Neuropsychologie du service de Neurologie (cf Méthodes). L'IRM morphologique et fonctionnelle initiale a ensuite été réalisée. Puis, les patients ont été revus tous les trois mois avec une évaluation clinique et la réalisation des scores ALSFRS et ALSHSS (ALS Functional Rating Scale : The ALS CNTF treatment study group, 1996 – ALS Health State Scale : Desnuelle et al., 2001). Cette surveillance qui correspond à celle qui est proposée chez tout patient SLA suivi dans le Centre de Référence SLA de Saint-Etienne, a permis de détecter le passage d'un score léger (I) ou modéré (II) à un score sévère (III) de l'ALSHSS. Après un an d'évolution maximum ou quand le patient est passé à un stade sévère, une deuxième expertise globale a été réalisée si le patient pouvait rester allongé un minimum d'une heure. Cette seconde évaluation globale a compris : un examen clinique et neurologique complet (dont l'évaluation de l'ALSFRS et des échelles fonctionnelles de Norris, la réalisation d'un MMS et d'une échelle MADRS), un bilan neuropsychologique identique au premier et une IRM morphologique et fonctionnelle avec les mêmes paradigmes expérimentaux. Les évaluations

cliniques étaient réalisées en aveugle vis à vis des résultats de l'IRMf. Nous avons défini lors de leur évaluation finale un taux de progression de la maladie calculé comme suit : (Score ALSFRS à l'inclusion – score ALSFRS au dernier suivi) / durée en mois entre l'inclusion et le dernier suivi. La survie des patients a été calculée jusqu'à leur décès, trachéotomie ou jusqu'à la fin de l'étude au bout de cinq ans (64 mois).



Annexe 2 : déroulement de l'étude pour le groupe SLA

Groupe Témoins : les sujets ont été recrutés au sein du personnel hospitalier et des relations amicales et/ou familiales. Ils ont fait l'objet d'un interrogatoire et d'un examen clinique pour vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion. La lettre de consentement a été signée si le témoin acceptait l'étude. Une fois inclus, les témoins ont eu une évaluation neuropsychologique complète réalisée dans l'unité de Neuropsychologie du service de Neurologie. L'expertise a été faite par la même neuropsychologue, dans des conditions similaires pour chaque sujet. Elle a été identique à l'expertise réalisée chez les patients. L'IRM morphologique et fonctionnelle a ensuite été réalisée. Pour l'IRMf, les paradigmes expérimentaux ont été identiques à ceux utilisés chez les patients. Partant du principe que les sujets témoins étaient sains et n'auraient pas d'évolution majeure sur un an, nous avons pris l'option de ne pas les évaluer à nouveau en imagerie à un an. Le coût de l'IRM a aussi influencé ce choix.

Groupe SLA

Critères d'inclusion

- Patient de plus de 18 ans et de moins de 75 ans, homme ou femme, présentant une SLA probable ou certaine selon les critères d'El Escorial
- Forme bulbaire ou squelettique
- Sous riluzole
- Score ALSHSS I ou II
- MMS > 24 à 27 selon le niveau socioculturel
- Echelle MADRS ≤ 20

Critères d'exclusion

- Forme familiale de SLA
- Score ALSHSS ≥ 3
- Syndrome démentiel ou syndrome anxio-dépressif sévère selon les critères du DSM-IV
- Habitudes toxiques (alcoolisme chronique, toxicomanie)
- Antécédents de lésion cérébrale de toute nature (tumorale, vasculaire, infectieuse)
- Pathologies pneumologique ou cardiovasculaire intercurrentes graves ou psychiatrique évolutive
- Insuffisance respiratoire avec Capacité Vitale < 70 %
- Handicaps visuel et/ou auditif importants
- Illettrisme et/ou langue maternelle non française et/ou pas de certificat d'études
- Claustrophobie, femmes enceintes
- Contre-indications à l'IRM (pacemaker, paille intraoculaire, matériel métallique)

Groupe Témoins

Critères d'inclusion

- Sujets de plus de 18 ans et de moins de 75 ans, homme ou femme,
- Sujets affiliés au régime de la Sécurité Sociale
- MMS > 24 à 27 selon le niveau socioculturel
- Echelle MADRS ≤ 20

Critères d'exclusion

- Syndrome démentiel ou syndrome anxio-dépressif sévère selon les critères du DSM-IV
- Habitudes toxiques (alcoolisme chronique, toxicomanie)
- Antécédents de lésion cérébrale de toute nature (tumorale, vasculaire, infectieuse)
- Pathologies pneumologique ou cardiovasculaire intercurrentes graves ou psychiatrique évolutive
- Handicaps visuel et/ou auditif importants
- Illettrisme et/ou langue maternelle non française et/ou pas de certificat d'études
- Claustrophobie, femmes enceintes
- Contre-indications à l'IRM (pacemaker, paille intraoculaire, matériel métallique)

Annexe 1 : critères d'inclusion et d'exclusion des deux groupes étudiés

B. Méthodes

B.1. Expertises cliniques et neuropsychologiques

Tous les sujets ont eu un examen général et neurologique complet. Leur latéralité a été évaluée par l'échelle d'Edinburgh (Oldfield et al., 1971), leur force analytique par le score MRC des MS, des MI et du cou (Kleyweg et al., 1991). Les patients avaient une évaluation fonctionnelle globale par le score ALSFRS, et plus spécifique de l'atteinte des membres ou de la sphère bulbaire par les échelles Norris bulbaire et des membres (Brooks et al., 1994).

Le bilan neuropsychologique a été fait par la même neuropsychologue, dans des conditions similaires pour chaque sujet. L'ensemble de l'expertise durait 1h30 à 2 heures. L'évaluation du niveau culturel a permis de définir 5 niveaux qui ont donné lieu à une pondération (cf. Annexe 3). Le score du MMS devait être supérieur à 24 pour les niveaux culturels 1 et 2, et supérieur à 27 pour les niveaux 3, 4 et 5. Le détail de l'évaluation complète des fonctions cognitives est présenté dans l'Annexe 4.

B.2. Expertise morphologique et fonctionnelle par IRM

De part son accessibilité, son coût modéré, l'absence de contrainte liée à l'irradiation qui permettaient de répéter les examens, ses multiples contrastes, ses acquisitions tridimensionnelles multiplans, sa bonne résolution spatiale et l'intérêt du contraste BOLD pour étudier de façon indirecte l'activité neuronale dans une fenêtre temporelle satisfaisante, nous avons choisi d'utiliser l'IRM pour l'expertise anatomique et fonctionnelle (cf. première partie). Les acquisitions IRM ont été réalisées sur une machine d'1,5 Tesla (Symphony Maestro Class, Siemens, Erlangen, Allemagne) munie d'une antenne crâne à huit canaux d'acquisition parallèle (MRI devices Inc.). La durée totale de l'examen IRM a été en moyenne d'une heure.

B.2.1. Imagerie morphologique

Vu sa facilité technique d'utilisation et sa spécificité dans l'analyse de l'intégrité des faisceaux de SB (cf. première partie), nous avons réalisé en plus d'une acquisition anatomique en séquence pondérée T1, une acquisition en diffusion (DTI) pour l'analyse de l'intégrité neuronale. Une acquisition anatomique fut réalisée en séquence pondérée T1 (superposable au volume cérébral d'acquisition en IRMf) et correspond à une IRM 3D en séquence MP-RAGE de haute

Niveau culturel		pondération
1	Certificat études Primaires	7
2	BEPC – CAP	9
3	Terminale	11
4	Baccalauréat	12
5	Université	13

Annexe 3 : échelle de pondération du niveau culturel

<p align="center">Fonctions cognitives explorées et tests en rapport</p>

- **Niveau intellectuel global** : version PM36 des matrices progressives de Raven (Raven et al., 2000)
- **Mémoire visuelle** : tâche de reconnaissance visuelle du DSM48 (Barbeau et al., 2004)
- **Mémoire épisodique verbale** : test du RL-RI 16 items (Grober et al., 1988 ; Van der Linden et al., 2004)
- **Mémoire de travail** : tâche d'empan à l'endroit et à l'envers (Williams et al., 1998)
- **Attention** : test de l'attention quotidienne TEA (test of Everyday Attention) (Robertson et al., 1996)
- **Fonctions exécutives** : test de la tour de Londres (Shallice, 1982), Stroop (Stroop, 1935), fluence verbale alphabétique (lettre P en 2 minutes) et fluence sémantique (animal en 2 minutes) (Cardebat et al., 1990),
- **Langage** : test de dénomination orale DO80 (Deloche, 1996)

Annexe 4 : bilan neuropsychologique

résolution spatiale (1 x 1 x 1 mm sur une matrice de 256 x 256 pixels et un champ de vue de 256 x 256). Le temps d'acquisition a été de 4 min 22 secondes. 176 coupes jointives de 1 mm ont été reconstruites dans le plan sagittal. A partir des acquisitions en diffusion, nous avons reconstitué des cartographies d'anisotropie qui donnent une information sur la quantité de fibres qui se trouvent dans chaque voxel. Les paramètres de la séquence utilisés ont été les suivants : 12 directions, 2 valeurs de b (0 et 1000 mm²/s), TR/TE/FA/NEX 6000/89/90/1, matrice 64x64, champs de vue 224x224 mm, 48 coupes jointives de 3,5 mm. L'acquisition a été répétée trois fois et les tenseurs reconstitués en post traitement puis moyennés. Des cartographies d'anisotropie ont été ensuite reconstituées à partir de ces tenseurs moyens.

B.2.2. Imagerie fonctionnelle

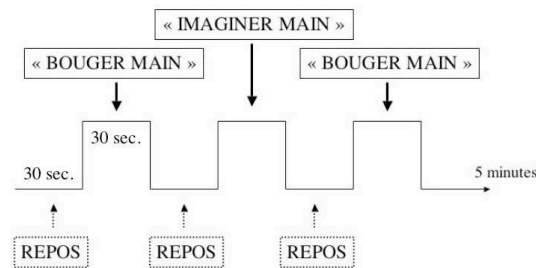
La procédure d'acquisition a été faite en fonction des tâches motrices et cognitives. Les images fonctionnelles ont été réalisées grâce à des séquences d'échoplanar (EPI) refocalisées en écho de gradient. Les paramètres d'acquisition ont été les suivants : matrice 64 x 64 pixels, champs de vue 256 x 256 mm, TR/TE 2800/66 ms. 28 coupes jointives de 4 mm seront acquises pour chaque TR, donnant une résolution spatiale de 4 x 4 x 4 mm. Le nombre d'acquisitions dynamiques a été adapté à la durée de chaque test. Les quatre premières acquisitions de chaque examen ont été écartées de manière à atteindre la saturation T1.

Nous avons utilisé un paradigme expérimental de type 'blocs' basé sur l'alternance régulière de périodes d'activation et de périodes de repos/contrôle. Avant chaque début de session, le sujet était informé du type de tâche à réaliser. Les conditions étaient identiques pour tous les sujets. Le sujet était allongé à quatre mètres de l'écran, les bras le long du corps, la paume de la main face à la table d'examen. Les consignes visuelles étaient présentées sur un fond noir d'un écran LCD, avec la même police et taille d'écriture. L'écran mesurait 34 x 30 cm. Un jeu de deux miroirs lui permettait de voir l'écran.

Tâches motrices :

Des séquences gestuelles d'ouverture-fermeture du poing à droite et à gauche et des séquences de rictus au niveau de la bouche ont été étudiées (cf. Annexe 5). Ces séquences gestuelles correspondaient à des gestes arbitraires, intransitifs et indépendants du niveau socioculturel et du sexe. Les séquences étaient auto-générées à partir d'un ordre visuel simple qui s'affichait sur l'écran. Pendant 5 minutes, des blocs d'activation de 30 secondes alternaient avec

des phases de repos de 30 secondes. Lors des blocs d'activation, le patient devait alterner l'exécution et l'imagination du mouvement. Lors de la période de repos, le sujet devait rester immobile sans fixer son attention sur un point précis. La séquence de 5 minutes a été réalisée deux fois sur chaque main et deux fois à la bouche. L'ensemble des séquences motrices durait vingt cinq minutes.

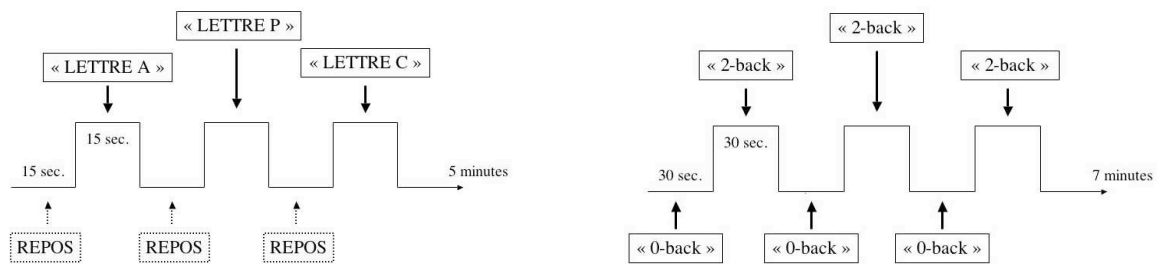


Annexe 5 : paradigme moteur. Exemple de la main

Tâches cognitives :

Un test de fluence verbale alphabétique et un test de 2-back ont été réalisés d'une durée de dix minutes chacun (cf. Annexe 6).

- *Test de fluence verbale alphabétique* : du fait de possible situation d'anarthrie et pour ne pas induire d'artefact de mouvement pendant l'acquisition IRM, à chaque fois les mots devaient être générés mentalement et non à haute voix. Chaque bloc d'activation commençait par la présentation visuelle d'une lettre. Le patient devait alors émettre mentalement un maximum de mots débutant par cette lettre pendant les 15 secondes du bloc. Puis suivait une période de repos de 15 secondes qui était annoncée par le mot « repos ». L'ensemble du paradigme activation/repos a été répété pendant 5 minutes.
- *Test du 2-back* : dans ce paradigme, il n'y avait pas de période de repos mais une alternance de deux blocs d'activation différents de 30 secondes (1 tâche de référence ou « 0-back » et 1 tâche d'activation ou « 2-back »). Ces blocs alternaient pendant 7 minutes 34 secondes. Pendant les phases de « 0-back », le sujet voyait des chiffres défiler toutes les secondes sur l'écran. Il devait bouger la main droite à chaque apparition de « 0 ». La consigne « appui 0 » était affichée en haut à gauche de l'écran. Pendant les phases de « 2-back », le sujet voyait défiler les mêmes chiffres – sauf le 0 – à la même vitesse. Il devait bouger la main droite si le chiffre présenté était identique à l'avant-dernier. La consigne « 2-back » était affichée en haut à gauche de l'écran pendant cette phase.



Annexe 6 : paradigmes cognitifs. Exemple de la fluence verbale et du N-back (2-back)

C. Analyses statistiques

C.1. Données cliniques

Nous avons utilisé un test non paramétrique de Mann-Whitney pour la comparaison des caractéristiques cliniques des deux groupes lors de l'évaluation initiale et un test apparié pour la comparaison des patients ayant fait les deux évaluations.

C.2. Analyse des données morphologiques DTI

C.2.1. Prétraitement et traitement des images

Les données DTI ont été traitées par DtiStudio (www.DtiStudio.org). Un prétraitement des images a été réalisé et a notamment consisté en l'ablation des petits mouvements ou des distorsions puis en un réalignement des images par une transformation affine (Automated Image Registration) (Woods et al., 1998). Après prétraitement, les tenseurs de diffusion ont été calculés pour chaque voxel. Suite au calcul des vecteurs et des valeurs propres, les cartes de FA ont été établies (Pierpaoli et al., 1996). Ensuite, les images ont été normalisées dans un emplate (gabarit) standard ICBM lors de deux étapes grâce au logiciel SPM2 fonctionnant dans Matlab. Nous avons tout d'abord créé notre propre emplate de cartes de FA à partir des cerveaux de nos 40 sujets. La première étape de la normalisation a été réalisée grâce à une transformation affine à 12 paramètres et les images $b=0$. Ces paramètres de transformation ont ensuite été appliqués à chaque carte individuelle de FA qui furent ensuite moyennées et lissées pour créer le emplate personnalisé de FA. Dans la deuxième étape de la normalisation, une transformation affine à 12 paramètres ainsi que des transformations non-linéaires (16 itérations maximum) ont été utilisées pour faire correspondre les images FA d'origine de chaque sujet au emplate créé. Pour finir, chaque image

normalisée fut ré-échantillonnée à 3x3x3 mm puis lissée. Nous avons ensuite réalisé une comparaison de groupes des cartes de FA des témoins et des SLA en réalisant deux types d'analyse basée, soit sur l'ensemble des voxels constituant le cerveau (VBA) soit en restreignant les calculs à certaines régions d'intérêt (ROI) sur le FCS.

- *Analyse VBA* : les différences de groupe ont été recherchées par une analyse de covariance (ANCOVA) dans chaque voxel du cerveau en utilisant la formulation du modèle linéaire généralisé de SPM2. L'âge et le sexe étaient introduits en tant que covariables dans le modèle. Les cartes statistiques ont été seuillées à $p < 0.05$ et corrigées pour les comparaisons multiples au niveau du cluster.
- *Analyse ROI* : six régions d'intérêt en forme d'ellipse ont été tracées manuellement à trois niveaux différents du FCS pour chaque sujet en utilisant une procédure standardisée et DTIStudio/RoiEditor. Ces ROI étaient localisées bilatéralement au niveau des pédoncules cérébraux, des capsules internes dans leur partie postérieure et de l'émergence des couronnes rayonnantes. Les différences de groupe ont été recherchées par une analyse de covariance (ANCOVA) dans chaque ROI avec l'âge et le sexe introduits en tant que covariables dans le modèle.

C.2.2. Corrélations clinico-radiologiques

Nous avons analysé les corrélations existantes entre les modifications de la FA retrouvées dans le groupe SLA (comparativement aux témoins) et les différentes données cliniques des patients par une analyse de régression multiple (logiciel SPSS). La FA des patients était considérée comme la variable dépendante. L'âge, le taux de progression après 12 mois de suivi, la survie depuis l'inclusion et la latéralisation du déficit moteur aux MS étaient les variables indépendantes. Pour évaluer cette dernière variable nous avons créé un ratio spécifique calculé comme suit : (score MRC du MSD ou MSG)/score MRC total des MS. Ce ratio était alors défini par « ratio MSD/MS » pour le MS droit et « ratio MSG/MS » pour le MS gauche.

C.3. Analyse des données fonctionnelles MOTRICES

C.3.1. Prétraitement et traitement des images

Les données ont été traitées et analysées par les logiciels de SPM2 et SPM8 (Statistical Parametric Mapping ; Functional Imaging Laboratory, Londres). Comme pour l'analyse DTI, l'analyse statistique a été réalisée pour chaque voxel du cerveau en supposant que le voxel ayant les coordonnées (x, y, z) chez un sujet correspondait à la même zone anatomo-fonctionnelle chez tous les sujets. Or, les cerveaux étant tous différents entre sujets, au sein d'un même sujet les mouvements de la tête au cours de l'acquisition entraînant des déplacements dans l'espace d'acquisition et ce dernier n'étant pas le même selon la séquence utilisée (EPI, T1, DTI), un prétraitement des images pour corriger au mieux les imperfections a été nécessaire avant l'analyse statistique. Ce prétraitement a consisté en trois étapes : un recalage des images a d'abord été réalisé pour enlever les mouvements éventuels pendant l'examen, puis les images ont été normalisées (déformations élastiques du cerveau pour qu'il ressemble à un cerveau standard créé par le Montreal Neurological Institute (MNI)) afin de pouvoir réaliser des comparaisons interindividuelles et les analyses de groupes, enfin une dernière phase de lissage a consisté en l'application d'un filtre gaussien pour gommer les variations anatomiques d'un sujet à l'autre et rendre le signal « gaussien » (au cas où il ne le serait pas). Ainsi, le lissage temporel a permis de mieux modéliser le décours temporel du signal grâce à la réduction des hautes fréquences et le lissage spatial a permis de réduire le nombre de pixels isolés et d'augmenter la sensibilité à l'activation.

Puis, le traitement statistique des images reposant sur la cartographie statistique paramétrique a pu être réalisée. L'analyse des activations cérébrales significatives s'est faite en deux étapes successives. Dans une première étape, nous avons réalisé une analyse individuelle de chaque sujet. Les activations cérébrales issues de chaque tâche étaient modélisées selon la réponse hémodynamique canonique. Les données étaient filtrées avec un filtre haut dont la période de coupure était de 128 secondes. L'analyse de premier niveau (en fixed effect) nous a permis d'obtenir les activations individuelles de tous les sujets en fonction des tâches (condition d'activation > contrôle et contrôle > condition d'activation). Ces images ont ensuite été utilisées dans une analyse de deuxième niveau (appelé random effect par les utilisateurs de SPM) pour étudier les cartes d'activation dans chaque groupe. Le random effect est une analyse qui prend en compte à la fois les variabilités intra et interindividuelles. Elle permet de faire des inférences au niveau de la population d'où sont tirés nos sujets. Dans cette deuxième étape, des analyses intra-

groupe (test-t) et inter-groupes (ANOVA) ont été réalisées en introduisant le score MRC total comme covariable pour compenser l'effet éventuel du déficit moteur. Les cartes statistiques d'activations cérébrales ont été seuillées à $p < 0.05$ et corrigées pour les comparaisons multiples au niveau du cluster.

Pour la comparaison des groupes de patients aux deux temps d'analyse, l'analyse a été différente. Du fait du petit nombre de patients ayant pu réaliser les deux temps d'acquisition, l'analyse à deux niveaux en random effect n'était plus adaptée car le degré de liberté et donc la puissance statistique étaient alors trop faible pour détecter des différences (Thirion et al., 2007 ; Desmond et al., 2002). Nous avons dû alors nous limiter à une analyse en « fixed effect » plus adapté à un échantillon réduit où l'effet est estimé par rapport à la variance entre scan et non plus entre sujets. Cela a impliqué que nous n'avons pas pu faire d'inférences au niveau de la population mais seulement au niveau de l'échantillon (un seul sujet pouvant tirer la moyenne de telle sorte que l'effet soit significatif alors qu'il n'est présent que chez un seul sujet). Dans un premier temps nous avons réalisé une analyse random sur les 9 sujets au temps 1 puis au temps 2, en gardant le MRC total comme covariable pour éliminer la variabilité due au déficit moteur à l'inclusion. Les activations significatives par rapport aux témoins ont été considérées comme des régions d'intérêt pour les analyses suivantes et ainsi des volumes d'intérêt 1 et 2 (VOI 1 et VOI 2) qui correspondaient aux activations au temps 1 et au temps 2 respectivement ont été créés. Dans un deuxième temps, une analyse en « fixed effect » où l'on a comparé la moyenne des effets au temps 1 versus temps 2 a été réalisée. Pour l'analyse $SLA1 > SLA2$, nous avons ainsi limité la zone de comparaison d'activations au VOI 1 et pour la comparaison $SLA2 > SLA1$, au VOI 2. Ainsi, pour les zones réellement activées au temps 2 (ou 1) par le groupe, nous avons regardé s'il y avait, en moyenne, une différence avec le temps 1 (ou 2). Nous avons vérifié que les différences n'étaient pas dues uniquement à un ou deux sujets.

Pour toutes les analyses intra- et inter-groupes, nous avons utilisé les logiciels AAL (Automated Anatomical Labeling) et Anatomy tool box pour l'affichage des régions activées sur une image anatomique (Tzourio-Mazoyer et al., 2002 ; Eickhoff et al., 2005).

C.3.2. Corrélations clinico-radiologiques

Nous avons analysé les corrélations existantes entre les modifications d'activité cérébrale retrouvées dans le groupe SLA (comparativement aux témoins) et les différentes données

cliniques des patients dont leur survie. Une corrélation de Spearman a été suivie d'une analyse de régression multiple de type pas à pas (logiciel SPSS). L'activité cérébrale montrant une modification significative dans le groupe SLA ($p < 0.05$) a été extraite et considérée comme la variable dépendante. L'âge, le taux de progression après 12 mois de suivi et la survie depuis l'inclusion étaient les variables indépendantes. Pour les activations issues des tâches de la main, nous avons rajouté la latéralisation du déficit moteur aux MS comme variable indépendante supplémentaire. Cette dernière variable se justifiant dans l'hypothèse où la plasticité cérébrale dépend de la latéralisation du déficit moteur aux MS. Pour rappel nous avons utilisé un ratio spécifique calculé comme suit : (score MRC du MSD ou MSG)/score MRC total des MS. Ce ratio était alors défini par « ratio MSD/MS » pour le MS droit et « ratio MSG/MS » pour le MS gauche.

C.4. Analyse des données fonctionnelles COGNITIVES : connectivité fonctionnelle

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la connectivité fonctionnelle dans la SLA a été peu étudiée et pour l'heure aucun travail n'a été publié sur les modulations des réseaux et de leur connectivité fonctionnelle lors du fonctionnement cognitif des patients. Nous avons émis l'hypothèse que les patients présentaient aussi une atteinte des réseaux non-moteurs et de leur connectivité fonctionnelle et que cette altération précédait l'atteinte clinique. Nous avons ainsi choisi de nous intéresser aux réseaux cérébraux modulés par deux tâches cognitives, la fluence verbale et le 2-back et de suivre leurs modifications au bout des onze mois de suivi.

C.4.1. Analyse des composants

Une analyse en composantes indépendantes (ACI), a été employée pour mettre en évidence les composants (appelés aussi réseaux) représentant les régions cérébrales dont l'activité était synchronisée dans le temps lors des deux tâches cognitives. Nous avons utilisé GIFT version 2.0d (<http://mialab.mrn.org/software/gift/>) pour identifier ces réseaux spatialement indépendants mais temporellement cohérents (Calhoun et al., 2001 ; 2009).

Le prétraitement des données cognitives était le même que pour les données motrices (cf supra) : réaligement, normalisation et lissage avec SPM. Puis pour chaque voxel les valeurs étaient normalisées (% du signal) et enfin les données de tous les sujets étaient concaténées au cours du temps. L'ACI a été réalisée en 3 temps : (1) réduction des données par deux Analyses en

Composantes Principales (1) une pour chaque sujet puis une pour chaque groupe), (2) application de l'algorithme INFOMAX pour réaliser l'ACI en tant que tel, et enfin (3) reconstruction des cartes spatiales et des décours temporels pour chaque sujet (méthode utilisée : GICA3). La stabilité des composants a été estimée en réalisant 10 itérations (ICASSO). Après inspection visuelle des cartes spatiales, les composants liés aux bruits ont été enlevés et seuls les composants modulés par la tâche cognitive de la session ont été conservés et définis comme Composants d'Intérêt (CI). Pour savoir si la tâche modulait l'activité du réseau, nous avons testé les corrélations éventuelles entre le décours temporel de ces réseaux et le décours temporel de notre paradigme par une régression multiple. Les paramètres estimés (bêtas) pour chaque sujet ont ensuite été entrés dans une analyse de second niveau pour savoir si un CI était modulé par une tâche dans un groupe (one sample t-test, $p < 0.1$) ou entre les groupes (2 sample t-test, $p < 0.01$).

Pour chaque réseau, les cartes spatiales trouvées pour chaque sujet ont été entrées dans SPM pour faire une analyse de second niveau pour avoir la carte représentative de ce réseau pour le groupe. Les différences entre les cartes spatiales des différents groupes (SLA1, témoins et SLA2) ont été testées pour évaluer les variations de la connectivité au sein de chaque réseau ($p < 0.0001$ FWE).

Il est important de souligner que les résultats de l'ACI sont comparables à ceux issus de l'approche classique des activations selon la formulation du modèle linéaire généralisé (GLM), sauf que l'analyse étant guidée par les données (et non par un modèle), il n'y a pas d'*a priori* sur la forme de la réponse hémodynamique HRF. Une fois les réseaux séparés par l'ACI, leur décours temporel est comparé au décours temporel du paradigme comme le ferait le GLM pour chercher les réseaux dont l'activité est significativement modulée par la tâche. Nous avons choisi ce type d'analyse qui nous permettait ensuite d'étudier la connectivité fonctionnelle des réseaux, domaine d'étude encore peu exploré dans la SLA.

C.4.2. Corrélations entre les CI et les données cliniques

Pour savoir si la modulation de l'activité d'un réseau par la tâche était corrélée aux données cliniques et neuropsychologiques, une analyse non paramétrique de Spearman a été réalisée entre les bêtas des CI et les données cliniques et neuropsychologiques de l'ensemble des sujets puis du groupe SLA1 et du groupe SLA2.

C.4.3. Analyse de la connectivité fonctionnelle des réseaux

Une analyse des relations temporelles entre les réseaux neuronaux précédemment trouvés a été réalisée afin d'évaluer la connectivité fonctionnelle des réseaux (CFR) (Jafri et al., 2008) en utilisant FNC 2.0, <http://icatb.sourceforge.net>

Ainsi, nous avons tenté de définir les interactions entre les réseaux en recherchant les corrélations temporelles entre leur décours temporels après avoir réalisé différents décalages temporels entre les courbes dans une fourchette de -3 à +3 secondes. Nous avons obtenu ainsi pour chaque sujet et pour chaque décalage temporel effectué, un coefficient de corrélation de Pearson. Le résultat présentait la moyenne des meilleurs coefficients individuels et du décalage réalisé pour l'obtenir. Ces données ont alors été testées en intra- ou inter-groupes (one ou two ou paired sample t-test, $p < 0.05$ non corrigé pour les comparaisons multiples).

D. Résultats

D.1. Cliniques et neuropsychologiques

D.1.1. *Evaluation initiale*

D.1.1.1. Caractéristiques générales

Les caractéristiques cliniques des dix-neuf patients SLA (11 hommes) et des vingt et un témoins (11 hommes) sont résumées dans le Tableau 1. Les groupes étaient appariés en âge, sexe, latéralité et MMS mais non pour le MADRS où les patients présentaient des scores plus élevés reflétant un syndrome anxio-dépressif plus marqué (SLA : 8,4, DS 5,1 ; témoins : 2,6, DS 3,4 ; $p=0,0003$). Tous les sujets étaient droitiers avec un score de latéralité de Edinburg EHI $>91\%$. Le score ALSFRS initial moyen des patients était $>35/40$ ce qui témoignait d'un groupe de patients SLA évalué à un stade précoce de leur maladie. Quatorze étaient au stade léger (I) de l'ALSHSS et cinq au stade modéré (II). La durée moyenne d'évolution de la maladie depuis le premier signe clinique incluant déficit moteur, crampes et/ou fasciculations jusqu'au jour de la première IRM, était de 18,2 mois (5-41, DS 9,6).

D.1.1.2. Données motrices

Les sujets témoins n'avaient aucune atteinte motrice et leurs scores moteurs étaient normaux. Les sujets SLA avaient un score ALSFRS moyen de 35,3/40 (29-39, DS 2,7). La majorité des patients ont débuté leur maladie par un membre (6/19), avec un début par les membres supérieurs pour sept d'entre eux et par les membres inférieurs pour neuf d'entre eux. Le score MRC total moyen était de 139.1/150 (102-150, DS 11.3) avec un score MRC moyen des membres supérieurs (MS) de 65.9/70 (58-70, DS 4.2), des membres inférieurs (MI) de 63.1/70 (23-70, DS 11.4) et du cou de 10/10. Le déficit moteur prédominait au MSD. En effet, bien que la différence entre les MRC moyens du MSD et du MSG n'était pas significative, le ratio MSD/MS était lui, significativement plus bas que le ratio MSG/MS (cf. Tableau 2). De plus, il existait une bonne corrélation entre le score MRC du MSD et le ratio MSD/MS (Pearson 0.898 $p<0.001$), qui n'a pas été retrouvé pour le côté gauche (Pearson -0.361 $p= 0.13$). Ainsi pour un patient donné, plus le ratio MSD/MS était bas et plus le déficit du MSD était prononcé.

	EVALUATION INITIALE			EVALUATION FINALE		
	SLA (n =19) moyenne (DS)	Témoins (n =21) moyenne (DS)	p	SLA2 (n =9) moyenne (DS)	SLA3 (n =6) moyenne (DS)	p
Age (années)	63.8 (8.7)	60.3 (8.0)	0.20	64.4 (10.4)	65.5 (9.2)	0.42
Sex ratio (% homme)	57.8	52.3	0.31	66.7	70.4	0.43
Latéralité EHI (% droitier)	91.0 (24.0)	93.5 (19.5)	0.77	93.3 (20)	90.3 (33)	0.81
MADRS/60	8.4 (5.1)	2.6 (3.4)	0.0003	7.6 (3.9)	n.a.	-
MMS/30	29.1 (1.3)	29.6 (0.7)	0.20	29.4 (0.8)	n.a.	-
Début clinique	9MI-7MS-3B	n.a.	-	3MI-4MS-2B	3MI-3MS-1B	-
Durée de la maladie (mois)	18.2 (9.6)	n.a.	-	30 (21.4)	30.2 (11.3)	0.61
ALSHSS	14 I – 5 II	n.a.	-	6 II – 3 III	4 II – 2 III	-
ALSFRS/40	35.3 (2.7)	n.a.	-	30.3 (3.0)	27.7 (5.6)	0.24
Score Norris fonctionnel des membres /63	56 (5.9)	n.a.	-	49 (9.1)	44 (14.7)	0.20
Score Norris fonctionnel bulbaire /39	37.4 (3.3)	n.a.	-	32.6 (10.5)	31.6 (5.4)	0.34
Score MRC total /150	139.1 (11.3)	150 (0)	<0.0001	121.5 (20.1)	119.7 (27.6)	0.79
Score MRC des MS /70	65.9 (4.2)	70 (0)	0.0002	54.4 (11.8)	54.3 (12.5)	0.49
Score MRC des MI /70	63.1 (11.4)	70 (0)	0.0006	57.3 (14.8)	55.5 (24.0)	0.63
Score MRC du cou /10	10 (0)	10 (0)	>0.99	9.8 (0.5)	9.8 (0.4)	0.88

Tableau 1 : caractéristiques cliniques des deux groupes à l'inclusion et à la seconde évaluation.

SLA, groupe initial complet ; **SLA2**, sous-groupe de 9 patients qui ont eu le suivi complet avec l'évaluation finale ; **SLA3**, sous-groupe de six patients qui ont eu le suivi complet mais n'ont pas pu réaliser l'évaluation finale.

Abréviations : n.a, non applicable ; EHI, Edinburgh Handedness Inventory ; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ; MMS, Mini-Mental State ; MI, membre inférieur ; MS, membre supérieur ; B, bulbaire ; ALSHSS, ALS Health State Scale ; ALSFRS, ALS functional rating scale ; MRC, Medical Research Council.

Comparaison droite/gauche des scores MRC	Droit moy.(DS)	Gauche moy. (DS)	p
Membre supérieur (MS) /35	32.3 (3.0)	33.6 (1.5)	0.45
Membre inférieur (MI) /35	31.0 (5.9)	32.0 (6.3)	0.53
MS / MS total	0.48 (0.02)	0.52 (0.02)	0.009
MI / MI total	0.49 (0.05)	0.51 (0.05)	0.65

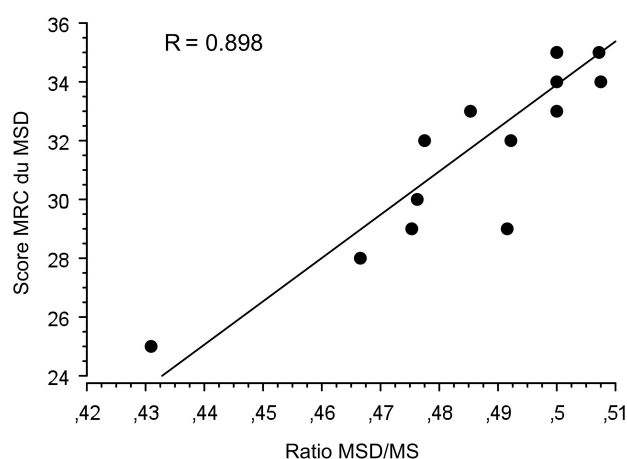


Tableau 2 : scores MRC du groupe SLA et corrélation entre le score MRC du MSD et le ratio MSD/MS

Par ailleurs, l'analyse des sous-scores MRC de la main a montré que le déficit des mains était léger chez les patients (main droite : 17.75 +/- 2.5 / 20 ; main gauche : 18.88 +/- 1.1/20) autorisant la réalisation correcte des tâches motrices réalisées lors de l'IRMf. Trois patients présentaient une forme à début bulbaire avec une atteinte discrète comme attestée par le score de Norris bulbaire à 37.4 (3.3)/39. Les sous scores « siffler, souffler et gonfler les joues » étant normaux chez tous les patients, tous pouvaient réaliser correctement le rictus demandé lors de la tâche motrice de la bouche.

D.1.1.3. Données neuropsychologiques

Les résultats sont présentés dans le Tableau 3. Les patients SLA étaient statistiquement moins bons que les témoins dans la tâche de mémoire verbale (rappel libre $p=0.0008$; rappel total $p=0.03$ et rappel différé libre $p=0.007$) et dans les tests évaluant leurs fonctions exécutives (fluence alphabétique $p=0.01$, fluence sémantique $p=0.01$ et Stroop $p=0.008$).

D.1.2. *Évaluation finale*

Après l'évaluation initiale, quinze patients (groupe SLA1) parmi les dix-neuf inclus ont été suivi cliniquement tous les trimestres jusqu'à une moyenne de 11,8 mois (8,25-13,25 ; DS 1,1). Parmi les quatre n'ayant pas pu faire le suivi, un est décédé (suicide) et les trois autres sont sortis de l'étude du fait de l'aggravation de leur maladie. Parmi les quinze patients suivis, neuf ont pu réaliser la dernière évaluation complète avec IRMf (groupe SLA2) et onze le bilan neuropsychologique en plus de l'examen clinique. Cette évaluation finale a été réalisée au bout de 10,4 mois (8,25-13,25 ; DS 1,8). Les caractéristiques cliniques de ces patients sont résumées dans le Tableau 1.

D.1.2.1. Données motrices

Lors de l'évaluation finale à 10.4 mois, le groupe SLA2 présentait une détérioration clinique globale comparativement au groupe à l'inclusion (groupe SLA), mais aussi comparativement aux neuf mêmes patients de la première évaluation (test apparié). Il persistait une prédominance du déficit moteur au MSD comparativement au MSG comme attestée par la comparaison des ratios MSD/MS versus MSG/MS ($p=0,04$). Ce groupe SLA2 n'était statistiquement pas différent du groupe des six patients (groupe SLA3) qui ont fait le suivi complet mais n'ont pas pu réaliser l'IRMf finale du fait d'une grande fatigue ou de problèmes respiratoires les empêchant de rester allongé le temps de l'examen radiologique. Nous avons donc considéré que le groupe SLA2 qui a réalisé l'évaluation globale finale était représentatif de la population SLA suivie. Le Tableau 4 résume l'évolution clinique de ce groupe de patients avec une aggravation progressive de leurs scores moteurs cliniques témoignant de l'évolution de leur maladie.

	SLA (n=19) moy. (DS)	Témoins (n=21) moy. (DS)	p
<i>Fonctionnement intellectuel global</i>			
Matrices progressives de Raven, version Standard PM36 (/36)	30.6 (4.6)	32.6 (2.8)	0.20
<i>Mémoire</i>			
DMS48-rappel immédiat (/48)	45.9 (2)	46.6 (1.6)	0.23
DMS48-rappel différé (/48)	45.1 (3.2)	46.2 (1.8)	0.49
RL-RI 16 items			
Rappel libre immédiat (/48)	23.8 (7.9)	32.4 (4.9)	0.0008
Rappel total (libre+indiqué) immédiat (/48)	41.7 (7.6)	45.8 (3)	0.0335
Rappel libre différé (/16)	10.1 (4.1)	13 (2.4)	0.0079
Rappel total différé (libre+indiqué) (/16)	14.1 (3.7)	15.2 (2.3)	0.25
Empans directs	5.9 (1.4)	5.9 (1.2)	0.92
Empans indirects	4.3 (1.5)	4.7 (1.2)	0.40
<i>Attention</i>			
Test auditif avec distracteur TEA (/12)	8.3 (4.1)	8.7 (3.9)	0.67
<i>Fonctions exécutives</i>			
Tour de Londres (mouvement moy.)	7.4 (1.9)	6.6 (1.5)	0.30
Stroop (T score)	45.5 (11.3)	52.3 (5.3)	0.0083
Fluence alphabétique (lettre P)	18.5 (5.3)	25.1 (8.9)	0.0109
Fluence sémantique (animal)	28.6 (7.8)	35.5 (8.1)	0.0172
<i>Langage</i>			
DO 80 (/80)	77.5 (3)	79.5 (0.7)	0.08

Tableau 3 : évaluation neuropsychologique initiale

DMS 48 : Delay Matched Sample 48 ; DO 80 : batterie de dénomination ; RL-RI-16 items : test de rappel libre-rappel indiqué

SLA	évaluation initiale	suivi 1 moy (ET)	suivi 2 moy (ET)	suivi 3 moy (ET)	évaluation finale
Temps depuis l'évaluation initiale	-	3.0 (0.8)	5.7 (0.5)	9.3 (0.7)	11.8 (1.1)
ALSFRS /40)	35.3 (2.7)	34.0 (2.9)	31.6 (3.7)**	29.4 (5.4)**	29.3 (2.5)**
Echelle Norris des membres (/63)	56.0 (5.9)	54.5 (7.2)	50.3 (7.8)*	47.4 (12.2)*	44.1 (10.3)*
Score MRC total (/150)	139.1	135.7	126.8 (16.4)*	121.6 (25.6)*	121.6 (14.5)*
ratio MSD/MS	0.49 (0.02)	0.48	0.48 (0.02)	0.48 (0.01)	0.48 (0.04)
Taux de progression de la maladie	0.3 (0.2)	0.5 (0.3)*	0.5 (0.3)*	0.6 (0.4)*	0.4 (0.2)*

Tableau 4 : suivi clinique trimestriel des quinze patients SLA et taux de progression de la maladie calculé jusqu'à la dernière évaluation. * : $p < 0.05$; ** : $p < 0.005$ par rapport à l'évaluation initiale.

D.1.2.2. Données neuropsychologiques

Parmi les quinze patients suivis régulièrement, onze ont pu être évalués à nouveau sur le plan neuropsychologique au bout de 10.4 mois. Le Tableau 5 montre les résultats pour ces onze patients qui ont fait les deux évaluations neuropsychologiques. Aucune différence entre les deux évaluations n'a été mise en évidence (tests appariés). La comparaison au groupe complet initial de 16 patients SLA ne montre pas non plus de différence entre les deux évaluations. Parmi les onze patients, neuf ont réalisé l'IRMf avec les tâches cognitives. Leurs résultats aux bilans neuropsychologiques n'étaient pas statistiquement différents de ceux du groupe des onze patients.

D.1.3. Survie

Tous les patients sauf un, sont décédés ou ont eu une trachéotomie (un patient) au cours du suivi avec un temps de survie moyen de 30.7 +/- 13.6 mois après l'inclusion. Le dernier patient était toujours en vie à la fin de l'étude après 64 mois.

Les scores d'attention des patients à la première évaluation (groupe SLA) étaient corrélés à la survie ($p=0.02$; $R=0.576$) et le taux de progression de la DO80 entre les deux évaluations était inversement corrélé à la survie ($p=0.03$; $R=-0.717$).

	SLA1bis (n=11) moy (ET)	SLA2bis (n=11) moy (ET)	p
<i>Fonctionnement intellectuel global</i>			
MMS	29.3 (0.2)	29.6 (0.7)	0.42
Progressive de Raven PM36 (/36)	30.6 (4.0)	30.5 (5.8)	0.17
<i>Mémoire</i>			
DMS48-Rappe immédiat (/48)	45.7 (2)	46.0 (3.7)	0.34
DMS48-Rappel différé (/48)	44.9 (3)	45.5 (3.8)	0.34
RL-RI 16 items			
Rappel libre (/48)	24.4 (8.9)	26 (9.9)	0.68
Rappel total immédiat (libre + indicé) (/48)	41.8 (7.1)	41.2 (8.1)	0.62
Rappel différé libre (/16)	9.8 (4)	9.8 (2.7)	0.82
Rappel total différé (libre + indicé) (/16)	13.7 (3.9)	13.7 (4.2)	0.79
Empans directs	6.3 (1.2)	6.4 (1.4)	0.99
Empans indirects	4.9 (1.6)	4.6 (1.3)	0.17
<i>Attention</i>			
Test auditif avec distracteur (/12)	9.4 (3.3)	10.5 (2.9)	0.20
<i>Fonctions exécutives</i>			
Tour de Londres (nb moyen de mouvement)	7 (2.2)	6.5 (1.7)	0.28
Stroop (T score)	46.1 (14)	53.4 (7.9)	0.26
Fluence alphabétique (lettre P)	20.4 (5.7)	20.9 (6.7)	0.95
Fluence sémantique (catégorie « animal »)	29 (8.3)	26.3 (6.2)	0.11
<i>Langage</i>			
DO 80 (/80)	77.1 (3.7)	77.6 (3.1)	0.52

Tableau 5 : bilan neuropsychologique des onze patients SLA aux deux temps d'évaluation.

D.2. Partie « MOTRICITÉ »

D.2.1. *Evaluation initiale*

D.2.1.1. Etude anatomique en DTI

L'analyse morphologique DTI a été réalisée sur les 19 patients et 21 témoins appariés.

D.2.1.1.1. *Etude centrée sur le FCS*

L'étude DTI centrée sur des régions d'intérêt des FCS, a montré que les patients présentaient une baisse de la FA au niveau des deux pédoncules cérébraux comparativement aux témoins (pédoncule droit: témoins 0.20, SLA 0.13, $p < 0.01$; pédoncule gauche: témoins 0.19, SLA 0.12, $p < 0.01$) avec une baisse de 34.2% au niveau du pédoncule cérébral droit et de 37.3% à gauche. Par contre, aucune différence significative n'a été observée au niveau de la capsule interne ni au niveau de la couronne rayonnante (cf. Figure 1)

D.2.1.1.2. *Etude sur le volume cérébral global (VBA)*

L'analyse DTI sur le volume cérébral global (VBA) a montré que le groupe SLA présentait une baisse de FA comparativement au groupe Témoins au niveau d'une région de la couronne rayonnante se projetant sur le gyrus précentral gauche (FDR, $p < 0.001$) (cf. Figure 2)

D.2.1.1.3. *Corrélations aux données cliniques*

L'analyse multivariée a montré que :

- l'âge des patients expliquait de façon indépendante la baisse de la FA au niveau des deux pédoncules cérébraux (à gauche: Coefficient Standardisé SC= -0.78, $p=0.0009$; à droite : SC= -0.68, $p=0.006$).
- le ratio MSD/MS était une variable indépendante dans la baisse de la FA au niveau du pédoncule cérébral gauche (SC= -0.38, $p=0.05$) et de la capsule interne gauche (SC= -0.53, $p=0.04$).

Aucune corrélation n'a été retrouvée avec la FA de l'analyse VBA.

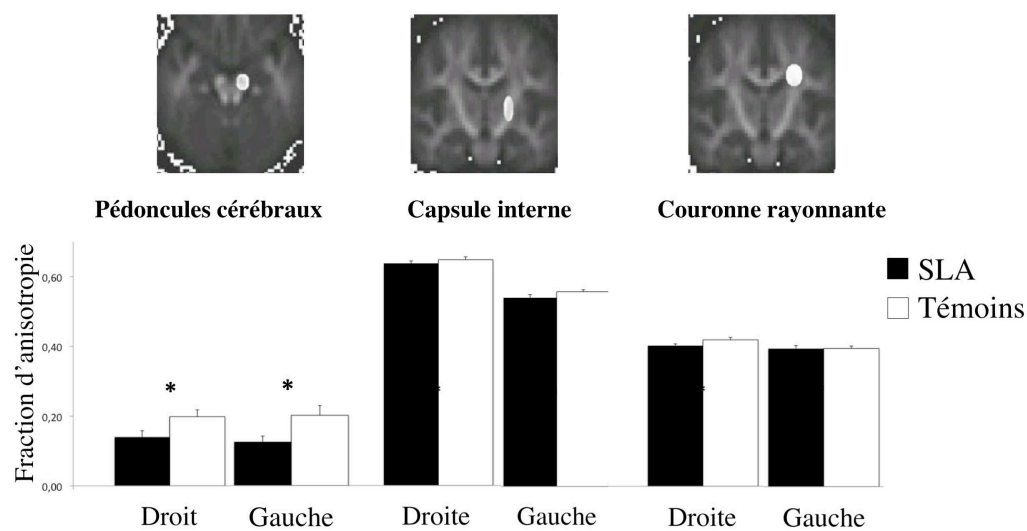


Figure 1: comparaison des valeurs de FA aux différents niveaux du FCS, entre les groupes SLA et Témoin. * $p < 0.05$

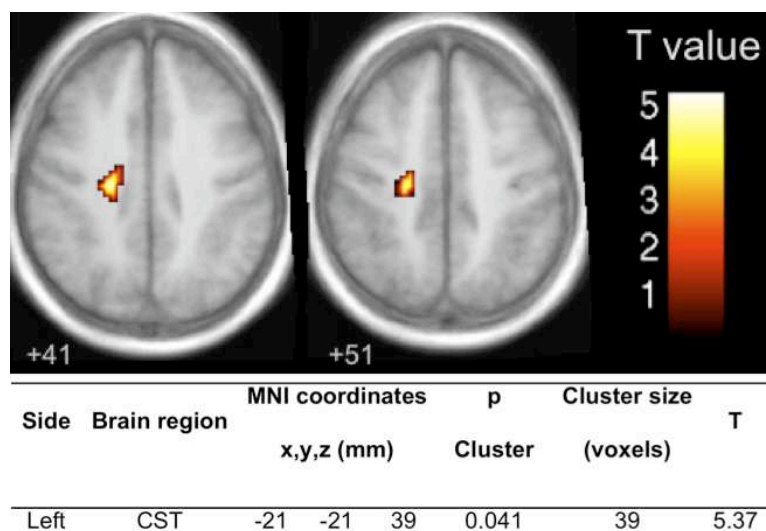


Figure 2 : comparaison des FA entre les groupes SLA et témoins par une analyse DTI sur le volume cérébral global. Le groupe SLA présente une baisse de FA au niveau de la couronne rayonnante gauche se projetant sur le gyrus précentral.

D.2.1.2. Etude fonctionnelle en IRMf : main droite, main gauche et bouche

Nombre de patients ayant réalisés les tâches motrices : lors de l'évaluation initiale, les données fonctionnelles de trois patients et d'un témoin n'ont pu être utilisées du fait d'artefacts dentaires et de mouvements importants de la tête. Parmi les sujets restants, d'autres ont du être retirés de l'étude du fait de mouvements lors de la tâche d'imagination, d'erreur de côté lors de la réalisation de la tâche motrice ou d'absence de réalisation de la tâche (confirmée par l'absence d'activations cérébrales). Le nombre de sujets ayant pu être étudié lors des différentes tâches est résumé dans le Tableau 6. Tous les sujets qui ont effectués la tâche d'imagination du mouvement ont réalisé la tâche de réalisation du mouvement.

	Main droite	Main gauche	Bouche
Mouvement	15 SLA/ 20 témoins	15 SLA/19 témoins	16 SLA/18 témoins
Imagination du mouvement	12 SLA/18 témoins	11 SLA/15 témoins	16 SLA/18 témoins

Tableau 6 : Nombre de sujets ayant réalisés les différentes tâches motrices lors de l'évaluation initiale

D.2.1.2.1. Activations de groupes (SLA1 et Témoins)

Tâches de la main droite : (cf. Figure 3)

- Lors de *l'exécution* du mouvement de la main droite, le groupe Témoins montrait des activations dans le cortex moteur primaire (BA4), le gyrus cingulaire moyen (BA32 et 24) et les noyaux gris centraux (thalamus et putamen) contralatéraux aux mouvements, dans la région frontopolaire ipsilatérale (BA10, 46) et de façon bilatérale au niveau de l'aire motrice supplémentaire (AMS: BA6), des cortex sensitivomoteur (BA3, 1, 2), pariétal (BA40), temporal inférieur (BA37), temporo-operculo-insulaire (BA22, 45) et du cervelet. Le groupe SLA activait les mêmes régions exceptées pour le cortex prémoteur latéral (BA6) et les noyaux gris centraux qui étaient activés de façon bilatérale.
- Lors de *l'imagination* du mouvement de la main droite, le groupe Témoins montra des activations bilatérales au niveau de l'AMS, des cortex prémoteur latéral, préfrontal dorsolatéral (BA9), moteur, sensitivomoteur, pariétal dont le précunéus (BA7), cingulaire moyen (BA32 et 24), temporo-operculo-insulaire (BA22, 45), temporal médial et supérieur

(BA21, 22), du putamen, du thalamus et du cervelet. Le groupe SLA activa à moindre intensité des régions similaires hormis les noyaux gris centraux qui n'étaient pas activés.

Tâches de la main gauche: (cf. Figure 3)

- Les activations issues du de *l'exécution* du mouvement de la main gauche étaient très proches de celles issues de l'exécution du mouvement de la main droite dans les deux groupes. Cependant, chez les témoins il n'a pas été retrouvé d'activation frontopolaire et dans les deux groupes l'activation temporo-operculo-insulaire était controlatérale au mouvement.
- Lors de *l'imagination* du mouvement de la main gauche, le groupe Témoins montra les mêmes activations bilatérales que pour la main droite avec en plus une activation dans le précuneus controlatéral et une activation bilatérale du cortex frontopolaire. Le groupe SLA démontra moins d'activation avec une activation limitée à l'AMS, le cortex prémoteur latéral, le gyrus cingulaire moyen, l'aire temporo-operculo-insulaire de façon bilatérale et au cortex pariétal ipsilatéral.

Tâche de la bouche: (cf. Figure 3)

- Lors de *l'exécution* du mouvement de la bouche, les deux groupes présentaient des activations relativement similaires avec un recrutement bilatéral du cortex moteur primaire, de l'AMS, du cingulaire antérieur, des cortex sensitivomoteur, pariétal, temporal moyen, operculo-insulaire et des noyaux gris centraux (thalamus et putamen). Par contre, le groupe SLA ne montrait pas d'activation cérébelleuse alors que le cervelet apparaissait activé de façon bilatérale chez les témoins mais il présentait une zone d'activation sensorimotrice plus étendue visuellement.
- Lors de *l'imagination* du mouvement de la bouche, visuellement les activations apparaissent plus marquées et homogènes dans le groupe Témoins avec cependant une activation commune bilatérale de l'AMS, des cortex frontal moyen, moteur primaire, sensitivomoteur, pariétal, temporal moyen et temporo-operculo-insulaire.

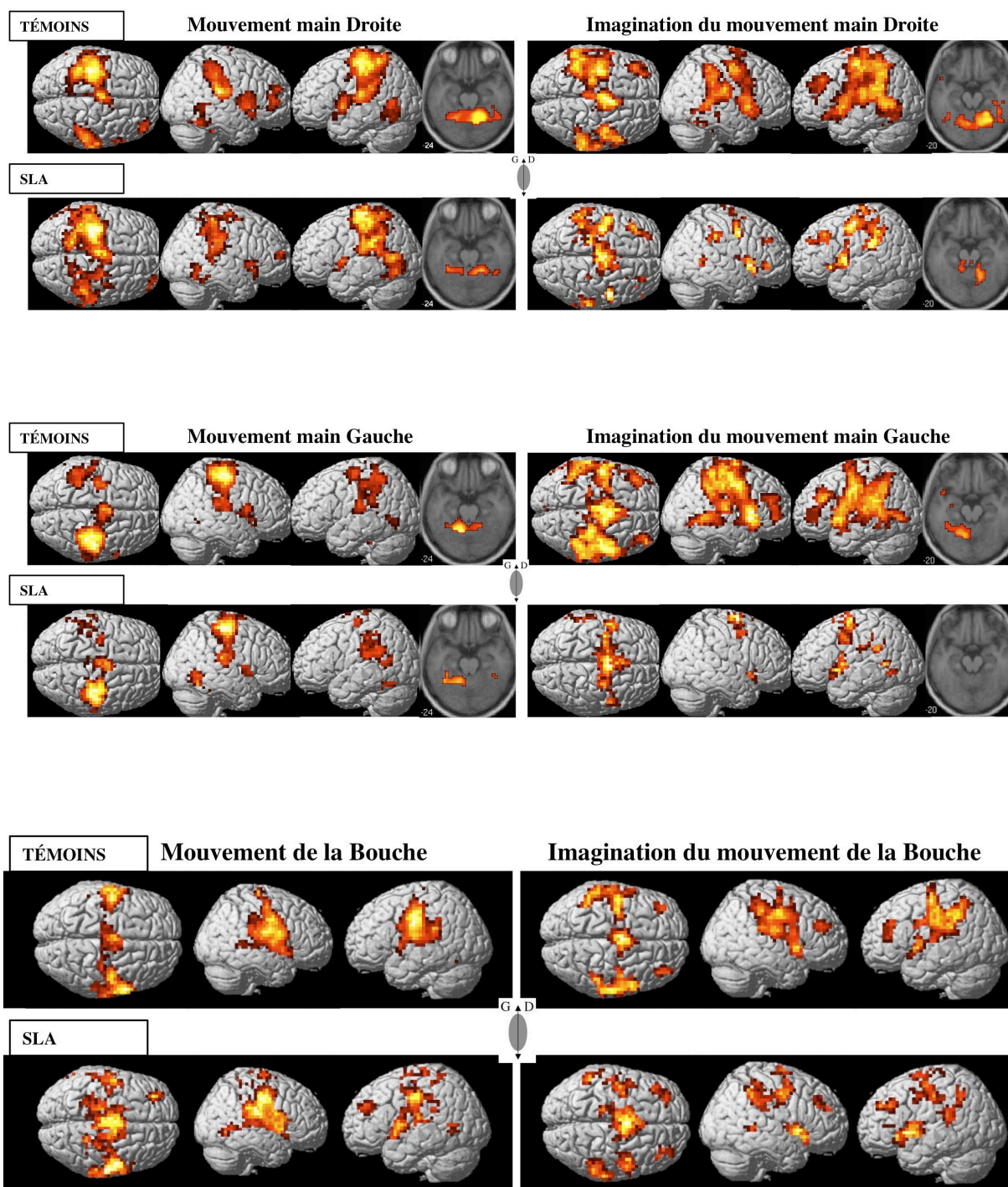


Figure 3 – évaluation initiale - Cartes d'activation IRMf de groupe lors de l'exécution et lors de l'imagination du mouvement de la main droite (ligne du haut), de la main gauche (ligne du milieu) et de la bouche (ligne du bas), dans le groupe Témoins et le groupe SLA

D.2.1.2.2. Comparaisons de groupes : SLA vs Témoins

Tâches de la main droite : lors des tâches de la main droite, le groupe SLA présenta une augmentation du signal BOLD dans plusieurs zones cérébrales comparativement au groupe Témoins (SLA>Témoins). Par contre, aucune diminution de signal dans le groupe SLA n'a été mise en évidence (Témoins>SLA). (cf. Figure 4 et Tableau 7).

- Dans le groupe SLA, *l'exécution* du mouvement de la main droite était associée à une augmentation du signal BOLD plus importante dans les cortex moteur, sensorimoteur et pariétal (incluant le précunéus) controlatéraux et les cortex sensorimoteur et pariétal ipsilatéraux.
- Lors de *l'imagination* du mouvement de la main droite, les SLA ont eu une activation plus importante dans les cortex moteur et sensorimoteur controlatéraux.

Tâches de la main gauche: Aucune différence significative de signal n'a été mise en évidence entre les groupes lors des tâches de la main gauche. (SLA>Témoins et Témoins>SLA).

Tâches de la bouche: la comparaison des activations entre les deux groupes lors de *l'exécution* du mouvement de la bouche, montra des zones d'activation augmentée dans le groupe SLA (SLA>Témoins). Il n'a pas été observé de diminution de signal chez les SLA comparativement aux témoins (Témoins>SLA).

- Pour faire la même tâche de *ricтус* de la bouche que le groupe témoins, le groupe SLA présenta une augmentation bilatérale du signal BOLD au niveau de l'AMS, des cortex cingulaire antérieur, sensorimoteur primaire, préfrontal et prémoteur et une augmentation au niveau du lobule pariétal supérieur droit (cf. Figure 5 et Tableau 8).
- Par contre, aucune différence entre les deux groupes ne fut mise en évidence lors de la tâche *d'imagination* du mouvement de la bouche.

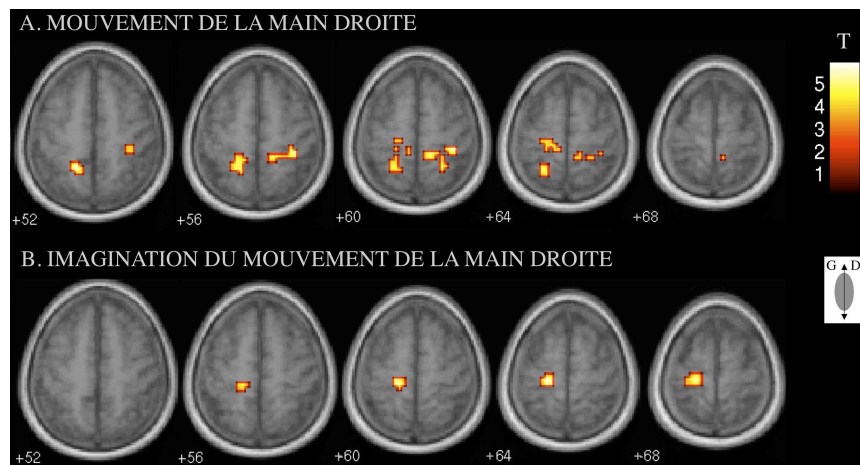


Figure 4 – évaluation initiale: Comparaisons de groupes (SLA>Témoins). **A.** Lors de l'exécution du mouvement de la *main droite*, le groupe SLA a une activité augmentée dans le cortex moteur controlatéral et dans les cortex sensorimoteurs et pariétaux bilatéraux. **B.** Lors de l'imagination du mouvement de la *main droite*, les patients ont une activité augmentée dans les cortex moteur et sensorimoteur controlatéraux. Les coordonnées et leurs régions correspondantes sont détaillées dans le Tableau 7.

Hémisphère activé	Région cérébrale (BA)	coordonnées MNI x,y,z (mm)	p Cluster	Taille du cluster (voxels)	T
MOUVEMENT DE LA MAIN DROITE					
gauche	lobule pariétal sup. (5)	-16 -52 52	0.004	49	5.28
	sensorimoteur (3, 1, 2)	-12 -32 64	0.004	49	4.02
	moteur (4)	-20 -28 64	0.004	49	3.81
Droit	sensorimoteur (3, 1, 2)	36 -36 60	0.010	41	5.04
	pariétal (5)	24 -52 60	0.010	41	4.24
IMAGINATION DU MOUVEMENT DE LA MAIN DROITE					
Gauche	sensorimoteur (3, 1, 2)	-16 -32 60	0.017	35	5.52
	moteur (4)	-20 -28 64	0.017	35	5.98

Tableau 7 : évaluation initiale: Comparaisons de groupes (SLA>Témoins). Coordonnées et régions cérébrales montrant une activité augmentée dans le groupe SLA lors des tâches de *la main droite*. BA : Aire de Brodman. p Cluster : probabilité corrigée de non-différence au niveau du cluster. T : valeur du pic du voxel.

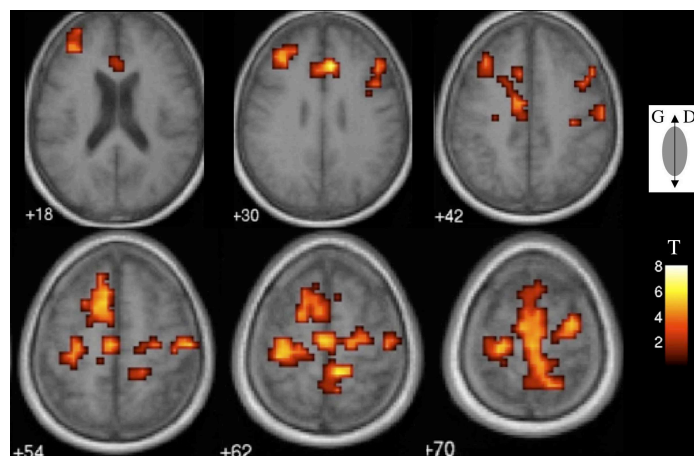


Figure 5 - évaluation initiale - Comparaisons de groupe (SLA>Témoins) lors du mouvement de la *bouche*. Les coordonnées et leurs régions correspondantes sont détaillées dans le tableau 8

Hémisphère activé	Région cérébrale (BA)	Coordonnées MNI x,y,z (mm)	p Cluster	Taille du cluster (voxels)	T
Bilatéral	AMS (BA 6)	-8 12 52	0.000	455	4.95
		4 8 56	0.000	455	4.88
	Cortex cingulaire antérieur (BA 32)	8 28 32	0.002	55	5.88
		-4 24 24	0.000	455	5.02
	Cortex sensorimoteur primaire (BA1, 2, 3)	-28 -32 68	0.000	99	5.01
		56 -20 52	0.003	50	4.68
	Cortex préfrontal – gyrus frontal moyen (BA9, 10)	-36 32 36	0.000	101	4.81
		48 24 32	0.005	45	4.18
	Cortex prémoteur (BA6)	28 -12 72	0.000	455	5.06
		-24 16 60	0.000	455	4.95
Droit	Lobule pariétal supérieur (BA7)	8 -44 64	0.000	455	5.35

Tableau 8 : évaluation initiale - Comparaisons de groupe (SLA>Témoins). Coordonnées et régions cérébrales présentant une activité augmentée dans le groupe SLA lors du mouvement de la *bouche*. BA : Aire de Brodman. p Cluster : probabilité corrigée de non-différence au niveau du cluster. T : valeur du pic du voxel.

D.2.1.2.3. Corrélations aux données cliniques

Comme décrit dans les Méthodes, nous avons recherché des corrélations entre les modifications de signal retrouvées dans le groupe SLA (comparativement aux témoins) et l'âge, le taux de progression après 12 mois de suivi et la survie depuis l'inclusion (et le ratio MSD/MS pour la tâche de la main et le score bulbaire pour la tâche de la bouche). La comparaison de groupe a montré que ces modifications cérébrales consistaient en des augmentations de signal BOLD (et non des diminutions) chez les SLA lors des tâches de la main droite et de la bouche. L'analyse univariée a été suivie d'une régression multiple pas à pas pour déterminer les variables cliniques indépendantes qui expliquaient les augmentations de signal BOLD.

Main droite : les augmentations d'activation lors du *mouvement* de la main droite étaient corrélées aux données cliniques (cf. Figure 6):

- les activations sensorimotrices et pariétales ipsilatérales au mouvement de la main droite étaient inversement corrélées au ratio MSD/MS (cortex sensorimoteur droit: $R=-0.63$, $p=0.01$; lobule pariétal supérieur droit: $R=-0.61$, $p=0.01$)
- les activations sensorimotrices et du lobule pariétal supérieur controlatéral au mouvement de la main droite étaient corrélées à la survie ($R=0.77$, $p=0.01$; $R=0.60$, $p=0.04$ respectivement)
- les activations pariétales controlatérales étaient inversement corrélées au taux de progression à 12 mois de suivi (lobule pariétal supérieur gauche: $R=-0.61$, $p=0.02$; précuneus gauche: $R=-0.53$, $p=0.05$)

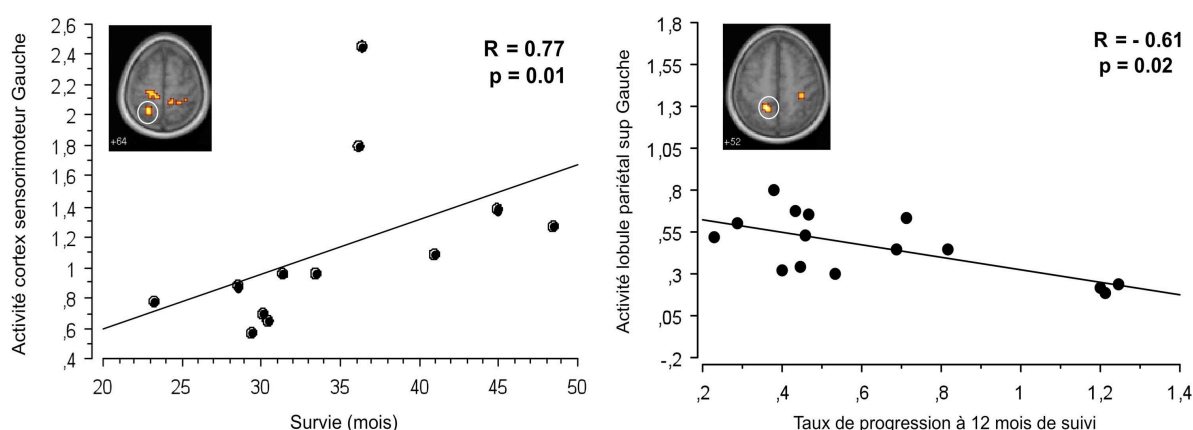


Figure 6 : corrélations des augmentations d'activations retrouvées chez les SLA lors du *mouvement de la main droite* aux données cliniques. L'activité est exprimée en u.a. (unité arbitraire)

L'analyse de régression multiple a permis d'ajouter que plusieurs variables expliquaient indépendamment les augmentations d'activations dans le groupe SLA :

- l'âge était une variable indépendante dans l'activité pariétale ipsilatérale (Coefficient standardisé $SC = 0.67$, $R^2 = 0.41$, $p = 0.006$)
- le ratio MSD/MS était une variable indépendante dans les activations ipsilatérales sensorimotrices et pariétales (cortex sensorimoteur droit: $SC = -0.61$, $R^2 = 0.48$, $p = 0.008$; lobule pariétal supérieur droit: $SC = -0.58$, $R^2 = 0.29$, $p = 0.02$).
- le taux de progression à 12 mois de suivi était une variable indépendante dans les activations controlatérales pariétales (lobule pariétal supérieur gauche: $SC = -0.66$, $R^2 = 0.39$, $p = 0.008$; lobule paracentral gauche: $SC = -0.57$, $R^2 = 0.28$, $p = 0.02$; précuneus gauche: $SC = -0.69$, $R^2 = 0.43$, $p = 0.005$)
- la survie était une variable indépendante dans les activations controlatérales du cortex sensorimoteur ($SC = 0.44$, $R^2 = 0.23$, $p = 0.01$).

Aucune corrélation n'a été trouvée avec les augmentations de signal BOLD issues de *l'imagination* du mouvement de la main droite.

Bouche: les augmentations d'activation retrouvées chez les SLA lors du *mouvement* de la bouche étaient corrélées aux données cliniques (cf. Figure 7):

- les activations du cortex préfrontal gauche étaient corrélées à l'âge ($R = 0.54$, $p = 0.03$)
- les activations du cortex cingulaire antérieur gauche étaient corrélées au score ALSFRS ($R = 0.56$, $p = 0.02$)
- les activations de l'AMS gauche étaient corrélées à la survie ($R = 0.52$, $p = 0.04$)
- les activations des cortex préfrontal gauche et prémoteur droit étaient inversement corrélées au taux de progression à 12 mois de suivi ($R = -0.59$, $p = 0.03$ et $R = -0.52$, $p = 0.04$ respectivement)

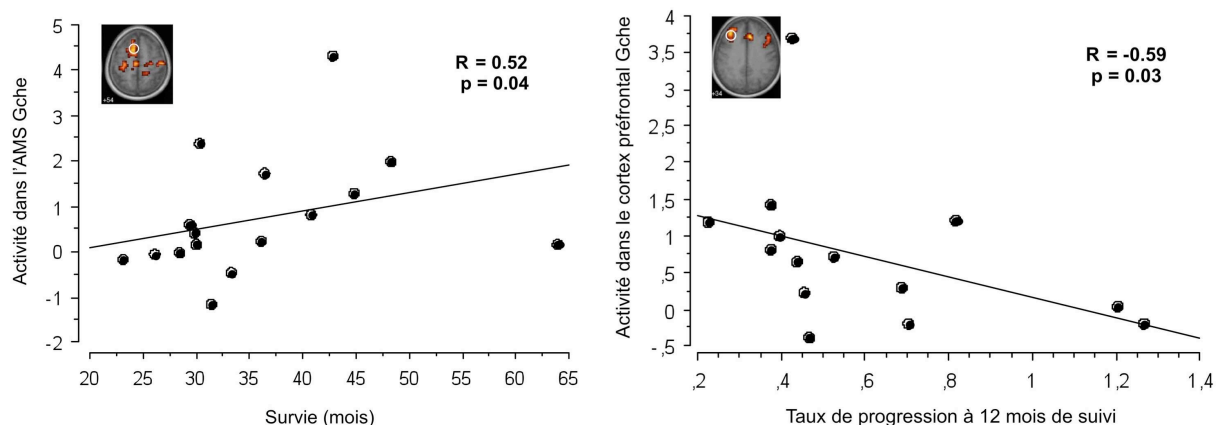


Figure 7 : corrélations des augmentations d’activations retrouvées chez les SLA lors du mouvement de la *Bouche* aux données cliniques. L’activité est exprimée en u.a. (unité arbitraire)

Lors de l’analyse de régression multiple, seul l’ALSFRS était une variable indépendante dans les activations du cortex cingulaire antérieur gauche (SC= 0.56, R2=0.26, p=0.03).

D.2.2. Évaluation finale

Nombre de patients analysés : lors de la seconde évaluation effectuée à 10.4 mois, neuf patients (groupe SLA2) ont pu être étudiés et tous ont été inclus dans les analyses fonctionnelles. On rappelle que les témoins n’ont pas été réévalués du fait d’un problème de coût du protocole mais aussi de l’hypothèse selon laquelle les modifications cérébrales présentées par des sujets sains sont infimes en moins d’un an d’évolution.

D.2.2.1. Activations de groupe (SLA2)

Tâches de la main droite et de la main gauche: dans l’ensemble, les zones d’activations du groupe SLA étaient superposables à celles de la première évaluation, aussi bien lors des tâches *d’exécution* que lors des tâches *d’imagination* du mouvement (cf. Figure 8).

Tâches de la bouche : les régions d’activations du groupe SLA étaient relativement superposables à celles de la première session, aussi bien lors de *l’exécution* que lors de *l’imagination* du mouvement de la bouche mais l’intensité de l’activation apparaissait moindre (cf. Figure 9)

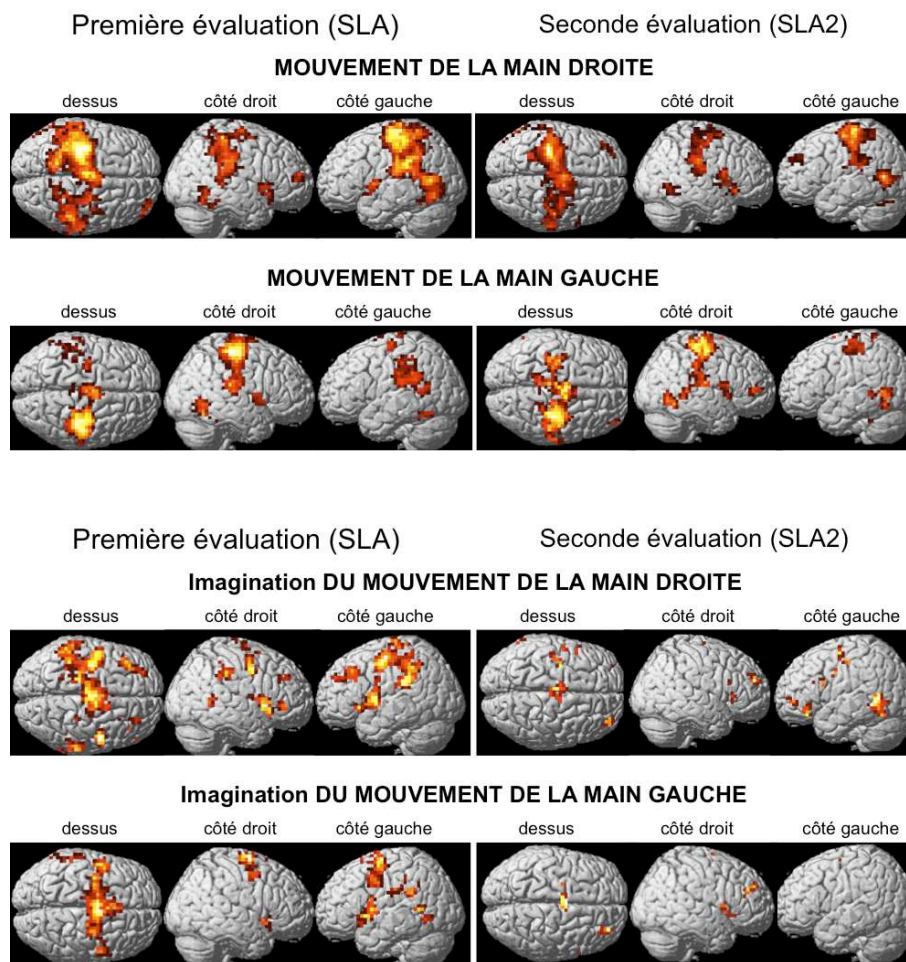


Figure 8 - première et seconde évaluations – Cartes d'activation IRMf lors de l'exécution du mouvement et lors de l'imagination du mouvement de la *main droite* et de la *main gauche*, dans le groupe SLA.

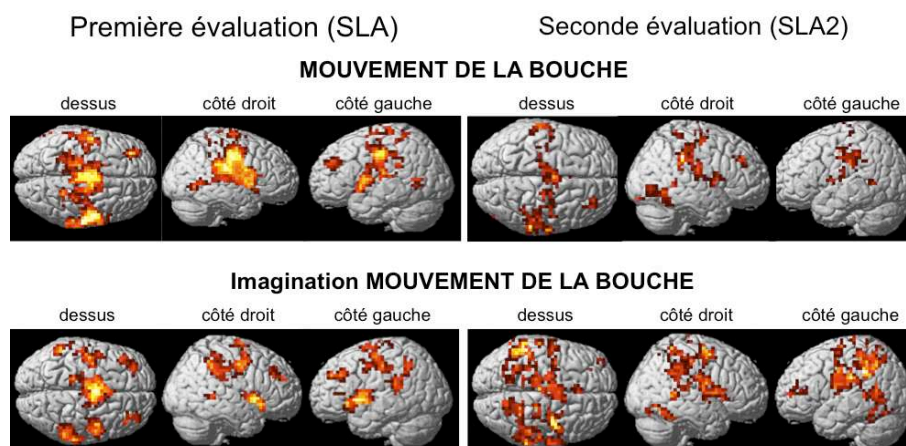


Figure 9: - première et seconde évaluations – Cartes d'activation IRMf lors du mouvement et lors de l'imagination du mouvement de la *Bouche*, dans le groupe SLA

D.2.2.2. Comparaisons de groupes

D.2.2.2.1. SLA2 vs Témoins

Tâches de la main droite: le groupe SLA2 montra des activations supplémentaires comparativement aux témoins lors des tâches de la main droite (cf. Figure 10). Ces activations supplémentaires étaient plus nombreuses que lors du premier temps d'analyse. Les coordonnées et leurs régions correspondantes sont détaillées dans le Tableau 9.

- Lors de *l'exécution* du mouvement de la main droite, le groupe SLA2 montra une hyperactivation bilatérale au niveau de l'AMS, des cortex moteur, sensorimoteur et pariétal ainsi qu'une activation augmentée au niveau du cortex prémoteur latéral ipsilatéral. Par rapport à la comparaison de groupes (SLA>Témoins) du premier temps, cette comparaison de groupe finale (SLA2>Témoins) montre en plus, des activations augmentées dans l'AMS et les cortex moteur et prémoteur latéral ipsilatéraux au mouvements de la main droite chez les SLA2.
- Lors de *l'imagination* du mouvement de la main droite, le groupe SLA2 montra une hyperactivation dans les cortex sensorimoteur et pariétal controlatéraux et dans le cortex frontal moyen ipsilatéral. Par rapport à la comparaison de groupes (SLA>Témoins) du premier temps, cette comparaison de groupe finale (SLA2>Témoins) montre en plus, des activations augmentées dans le lobule pariétal supérieur controlatéral et dans les cortex préfrontal latéral et lobule pariétal inférieur ipsilatéraux chez les SLA2.

Par contre, aucune diminution de signal dans le groupe SLA2 n'a été mise en évidence comparativement aux témoins (Témoins>SLA).

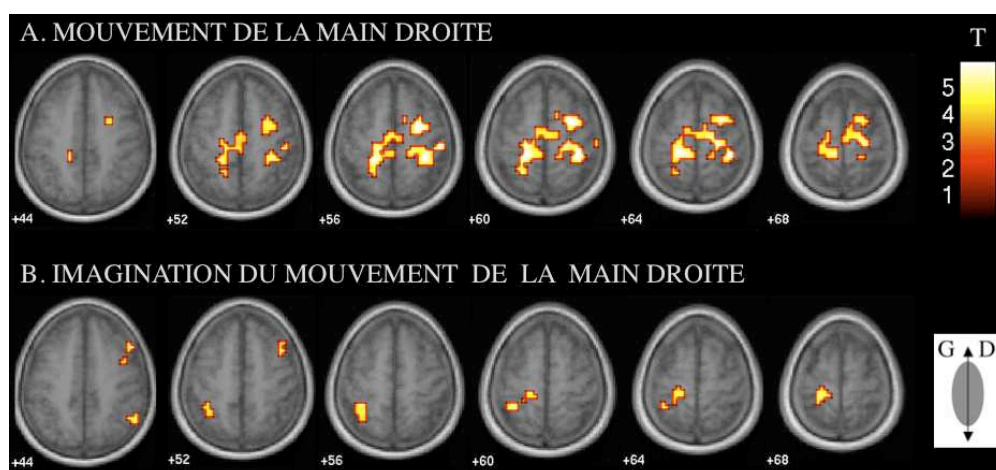


Figure 10 – évaluation finale - Comparaisons de groupe (SLA2>Témoins). Augmentation d'activité chez les SLA lors de (A) l'exécution du mouvement de la *main droite* et lors de (B) l'imagination du mouvement de la *main droite*

Hémisphère activé	Région cérébrale (BA)	coordonnées MNI x,y,z (mm)	p Cluster	Taille du Cluster (voxels)	T
MOUVEMENT DE LA MAIN DROITE					
Gauche	Lobule pariétal supérieur (BA7)	-20 -40 56	0.000	201	6.10
	Cortex sensorimoteur primaire (BA 3, 1, 2)	-16 -36 64	0.000	201	5.51
	Cortex moteur (BA 4)	-16 -20 68	0.000	201	3.97
	AMS (BA 6)	-4 -16 60	0.000	201	4.23
Droit	Cortex sensorimoteur primaire (BA 3, 1, 2)	36 -36 60	0.000	196	6.24
	Lobule pariétal supérieur (BA7)	48 -24 56	0.000	196	5.41
	Cortex moteur (BA 4)	16 -40 72	0.000	196	4.50
	Cortex prémoteur latéral (BA 6),	20 -28 64	0.000	196	5.23
	AMS (BA 6)	12 0 56	0.000	196	4.21
IMAGINATION DU MOUVEMENT DE LA MAIN DROITE					
Gauche	Cortex sensorimoteur primaire (BA 3, 1, 2)	-16 -36 72	0.006	37	4.72
	Lobule pariétal supérieur (BA7)	-36 -44 60	0.015	30	4.92
Droit	Cortex préfrontal latéral (BA 8)	48 20 48	0.031	25	5.42
	Lobule pariétal inférieur (BA 40)	60 -52 40	0.057	21	4.58

Tableau 9 : évaluation finale - Comparaisons de groupe (SLA2>Témoins). Coordonnées et régions cérébrales montrant une activation supplémentaire dans le groupe SLA2 lors des tâches de la main droite

Tâches de la main gauche : il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes SLA2 et Témoins pour cette tâche de la main gauche (SLA2>Témoins et Témoins>SLA2).

Tâches de la bouche : analyses non réalisées du fait de problèmes techniques.

D.2.2.2.2. SLA2 versus SLA1

Vu le petit nombre de patients, nous avons réalisé une analyse en « *fixed effect* » plus adapté à un échantillon réduit pour comparer les activations des neuf même patients aux deux temps d'évaluation (cf. Méthodes). L'analyse n'a pu être réalisée que pour les tâches des mains et non pour la tâche de la bouche. Des corrélations ont ensuite été recherchées avec les scores cliniques et la survie.

Le groupe de neuf patients de la seconde évaluation (groupe SLA2) présenta une augmentation du signal BOLD comparativement au même groupe de la première évaluation (SLA1) pour les tâches *d'exécution* du mouvement de la main droite et de la main gauche avec cependant des activations plus importantes pour la main gauche (cf. Figure 11 et Tableau 10). Par contre, il n'a pas été retrouvé de différences entre les groupes pour les tâches *d'imagination* du mouvement.

- ⇒ Lors de *l'exécution* du mouvement de la **main droite**, le groupe SLA2 montra une augmentation d'activation au niveau du cortex sensorimoteur controlatéral. Cette activation n'était pas corrélée aux données cliniques ni à la survie.
- ⇒ Lors *l'exécution* du mouvement de la **main gauche**, le groupe SLA2 présenta des augmentations d'activation dans trois clusters supplémentaires comparativement au groupe SLA1. Ces activations siégeaient au niveau du cortex moteur, prémoteur, sensorimoteur, du lobule pariétal inférieur, préfrontal latéral et de l'AMS controlatéraux au mouvement. Il n'a pas été retrouvé de corrélations entre ces activations supplémentaires et les données cliniques.

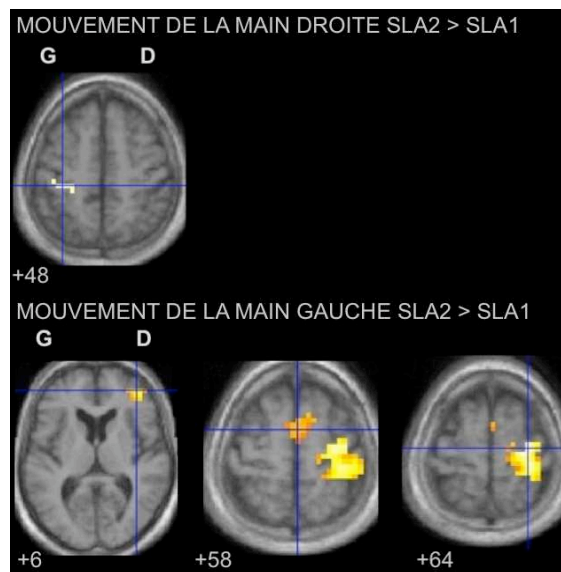


Figure 11 : évaluation finale - Comparaisons de groupe (SLA2>SLA1). Activations cérébrales supplémentaires chez les neuf SLA au deuxième temps comparativement au premier temps lors du mouvement de la main droite et de la main gauche.

Hémisphère activé	Région cérébrale (BA)	MNI coordonnées x,y,z (mm)	p Cluster	Taille du cluster (voxels)	T
MOUVEMENT DE LA MAIN DROITE					
Gauche	sensorimoteur (3, 1, 2)	-34 -28 48	0.05	15	3.69
MOUVEMENT DE LA MAIN GAUCHE					
Droit	prémoteur (6)	30 -16 62	0.000	297	7.26
	moteur (4)	30 -28 66	0.000	297	6.61
	sensorimoteur (3, 1, 2)	46 -24 54	0.000	297	6.24
	Lobule pariétal inférieur (40)	50 -32 50	0.000	297	6.00
	AMS (6)	2 0 58	0.001	47	4.20
	Prefrontal latéral (10)	38 48 6	0.008	26	5.34

Tableau 10 : évaluation finale - Comparaisons de groupe (SLA2>SLA1). Localisations des activations cérébrales supplémentaires chez les neuf SLA au deuxième temps comparativement au premier temps lors du mouvement des mains.

D.3. Partie « COGNITION »

D.3.1. Tâche de fluence verbale

Nombre de sujets ayant réalisés la tâche de fluence: lors de l'évaluation initiale, nous avons pu exploiter les données de 16 patients et de 17 témoins qui ont réalisé correctement la tâche de fluence sans qu'il n'y ait d'artefact ni de mouvements parasites. Pour l'évaluation finale, les données des 9 patients (9SLA2) ont été étudiées.

D.3.1.1. Analyse des composants modulés par la fluence

D.3.1.1.1. Analyse de groupes

L'ACI sur le groupe de 42 sujets (16 SLA1, 17 témoins et 9 SLA2) a permis de définir dix composants d'intérêt (CI ou réseaux) modulés par la tâche de fluence (one-sample t test, $p < 0.1$): CI-5, CI-6, CI-7, CI-9, CI-11, CI-13, CI-15, CI-16, CI-19 et CI-20 (cf. Figure 12 et Tableau 11)

D.3.1.1.2. Comparaisons de groupes

SLA1 vs Témoins : la comparaison des CI des groupes SLA1 et Témoins (two-sample t test, $p < 0.01$) a montré que *quatre* CI modulés par la fluence (CI-6, CI-7, CI-13 et CI-19) étaient différents entre les deux groupes. Ainsi,

- l'influence de la tâche de fluence sur le décours temporel des réseaux temporo-occipital bilatéral (visuel-CI-6), frontal inférieur gauche (langage-CI-7) et sensori-moteur bilatéral (CI-13) était plus importante chez les SLA1 que chez les témoins (i.e. ces trois réseaux étaient activés de façon plus importante par la tâche de fluence dans le groupe SLA1 que dans le groupe Témoins)
- l'influence de la tâche de fluence sur le décours temporel du réseau cingulaire antérieur du RMD (CI-19) était plus importante chez les SLA1 que chez les témoins, avec un effet négatif (i.e. le réseau cingulaire antérieur du RMD était plus désactivé par la tâche de fluence chez les SLA1 que chez les témoins).

Le Tableau 12 résume le beta de chaque CI pour chaque groupe et la Figure 13 représente les cartes spatiales des CI pour chaque groupe (seuillage p voxel < 0.05 FWE).

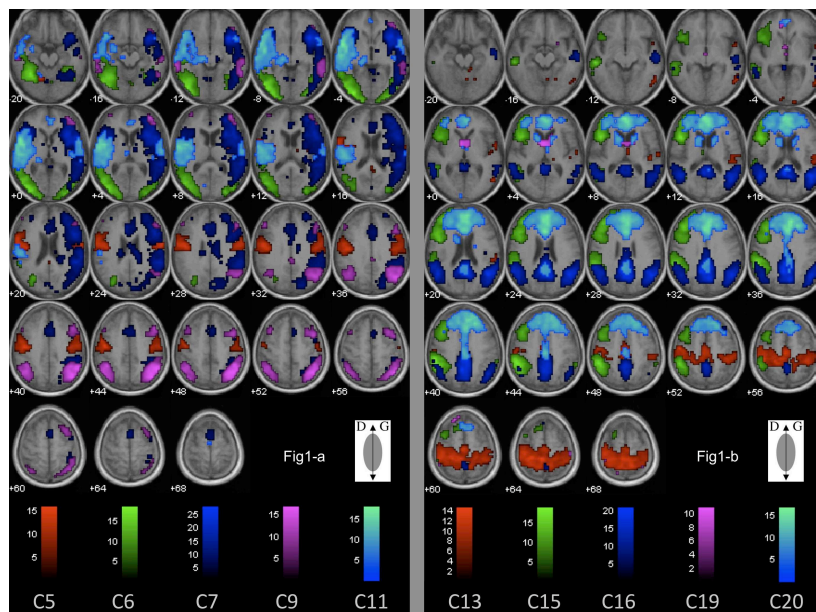


Figure 12 : CI dont les décours temporels sont modulés par la tâche de fluence dans les trois groupes. Les figures correspondent à l'analyse random Spm5 sur les cartes spatiales individuelles de l'ACI (42 sujets).

CI	Figure	P < 0.05	T	Réseau	BA
5	a - rouge	0,0000	9,91	prémoteur latéral bilatéral	6
				préfrontal (GFM) bilatéral	9, 46
6	a - vert	0,0000	7,13	temporo-occipital postérieur bilatéral	19, 21, 37, 39
7	a - bleu	0,0000	13,46	fronto-temporal (GFI) gauche	44, 45, 47
9	a - rose	0,0190	-2,44	préfrontal dorsolatéral, LPI bilatéral du RMD	6, 40
11	a – bleu /vert	0,0021	-3,28	temporo-operculo-insulaire bilatéral	44, 45, 47, 6, insula, 38, 22, 43
13	b - rouge	0,0063	2,88	sensorimoteur bilatéral et AMS	1, 2, 3, 4
15	b - vert	0,0005	-3,78	préfrontal dorsolatéral et LPI droits du RMD	6, 40
16	b - bleu	0,0000	-15,97	LPI bilatéral et cingulaire postérieur du RMD	40,
19	b - rose	0,0000	-6,39	cingulaire antérieur du RMD	32, 24
20	b –bleu /vert	0,0805	-1,79	cingulaire antérieur et régions frontales-médiales bilatérales du RMD	32, 10, 9

Tableau 11: localisations des CI dont les décours temporels sont modulés par la tâche de fluence dans les trois groupes. *RMD* : réseau du "mode par défaut"

Composant d'intérêt (CI)	Groupe SLA1	Groupe témoins	p
	beta (DS)	beta (DS)	
CI-6 (temporo-occipital bilatéral)	1.053 (0.57)	0.465 (0.74)	0.01
CI-7 (frontal inférieur gauche)	1.813 (0.79)	1.330 (0.60)	0.05
CI-13 (sensori-moteur bilatéral)	0.699 (0.82)	0.172 (0.71)	0.05
CI-19 (cingulaire antérieur)	-0.678 (0.33)	-0.312 (0.63)	0.04

Tableau 12: comparaison du beta de chaque CI entre les groupes SLA1 et Témoins

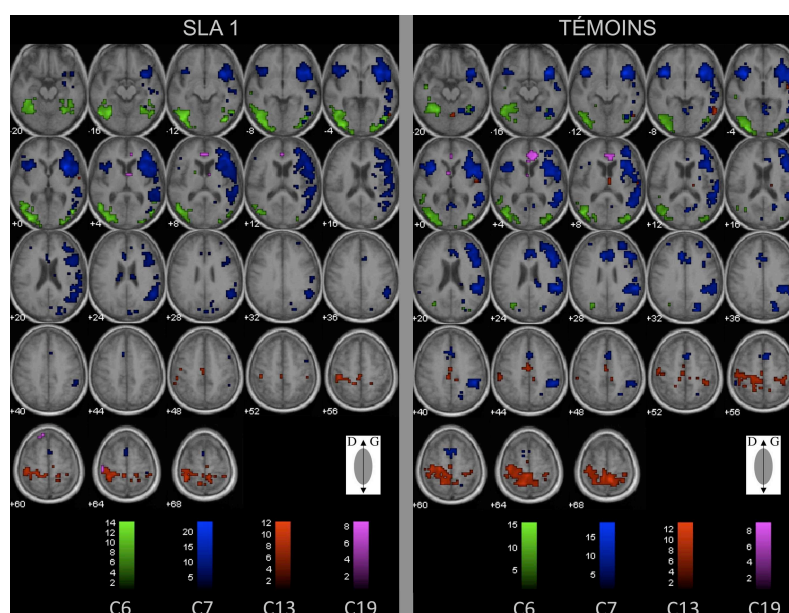


Figure 13 : cartes spatiales des CI pour chaque groupe (SLA1 et Témoins)

Il n'a pas été retrouvé de différence spatiale significative entre ces réseaux lors de la comparaison des cartes spatiales des deux groupes. Ainsi, quatre composants (ou réseaux) se distinguent entre les 2 groupes par leur décours temporels qui sont modulés différemment par la fluence et non par leur carte spatiale qui sont identiques (les réseaux sont les mêmes).

9SLA1 vs 9SLA2 : un test apparié de Wilcoxon entre les 9 mêmes patients qui ont fait les deux évaluations, a montré que **deux** CI modulés par la fluence (CI-13 et CI-20) étaient différents entre les deux d'évaluations.

- l'influence de la tâche de fluence sur le décours temporel du réseau sensorimoteur CI-13 a diminué entre les deux temps d'évaluation (i.e. le réseau sensorimoteur CI-13 était moins activé par la tâche de fluence au deuxième temps qu'au premier temps d'analyse).
- l'influence de la tâche de fluence sur le décours temporel du réseau cingulaire antérieur/frontal-médial CI-20 a diminué entre les deux temps d'évaluation (i.e. le réseau cingulaire antérieur/frontal-médial CI-20 était moins désactivé sous l'influence de la tâche de la fluence au deuxième temps d'évaluation par rapport au premier temps).

Le Tableau 13 résume le beta de chaque CI pour chaque groupe et la Figure 14 représente la carte spatiale des CI pour le groupe SLA1 avec les 9 sujets. Le petit nombre de sujets n'a pas permis d'obtenir une carte spatiale des CI pour le groupe SLA2 (seuillage p voxel < 0.05 FWE).

Composant d'intérêt (CI)	9 patients SLA1	9 patients SLA2	p
	beta (DS)	beta (DS)	
CI-13 (sensorimoteur)	0.714 (0.88)	0.196 (1.04)	0.05
CI-20 (cingulaire antérieur – frontal médial)	-0.601 (0.83)	0.050 (0.79)	0.02

Tableau 13: comparaison des betas de chaque CI entre les groupes SLA1 et SLA2

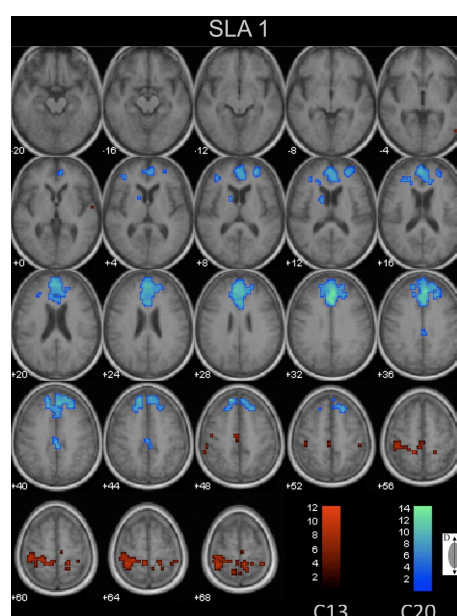
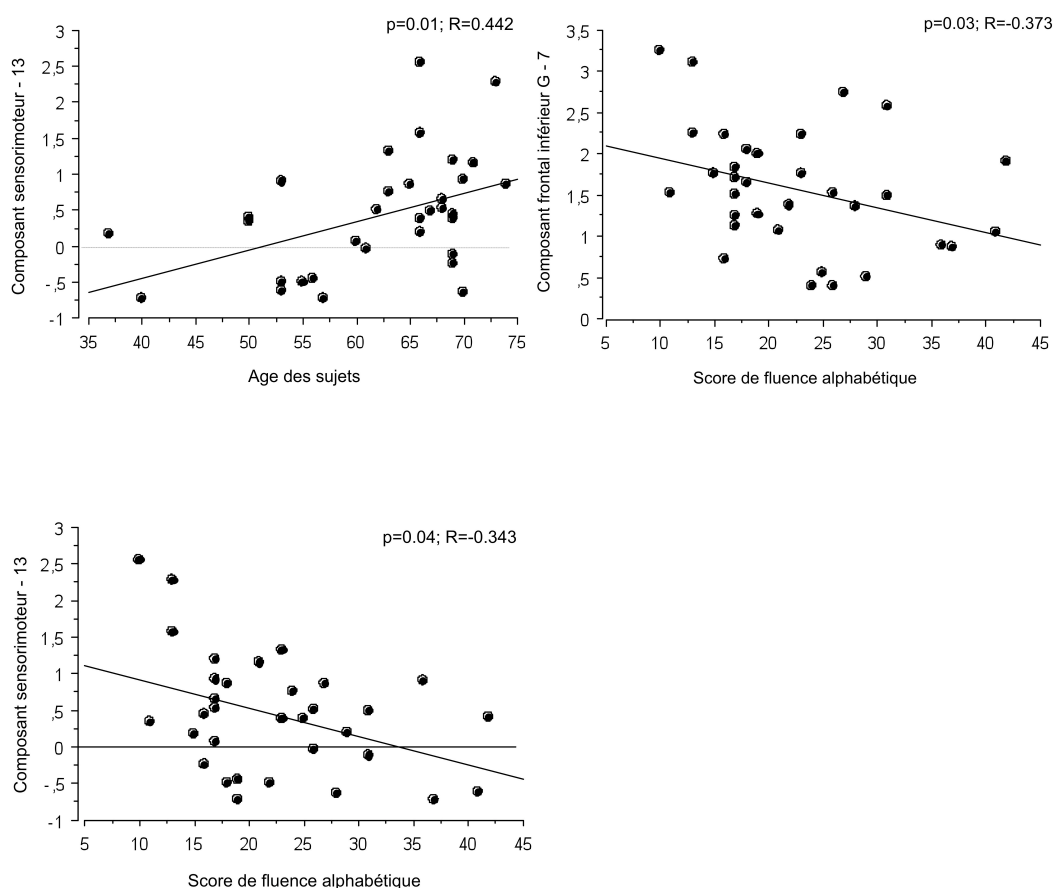


Figure 14 : cartes spatiales des CI pour le groupe SLA1

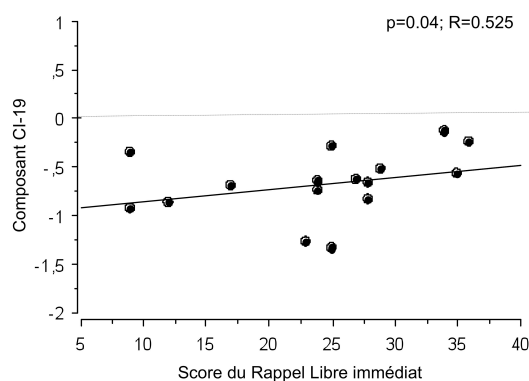
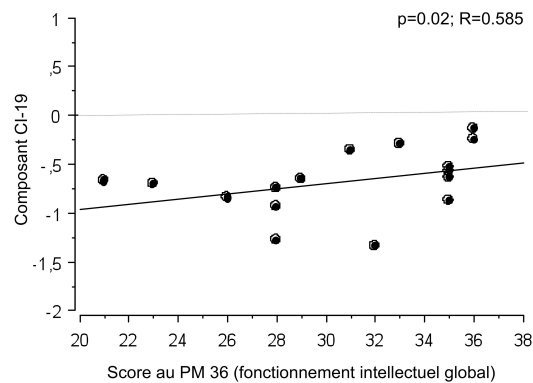
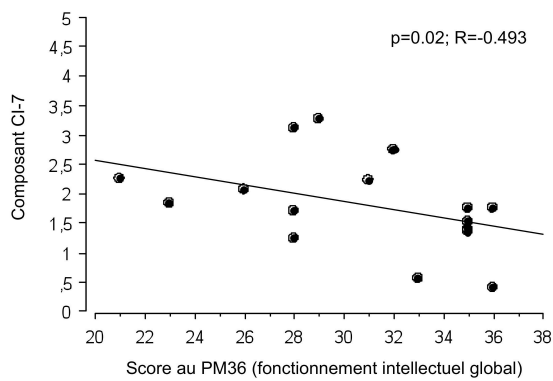
D.3.1.1.3. Corrélations des composants aux scores cliniques

Une analyse non paramétrique de Spearman a été réalisée entre les bêtas des dix CI modulés par la fluence et les données cliniques et neuropsychologiques de l'ensemble des sujets puis du groupe SLA1 et du groupe SLA2.

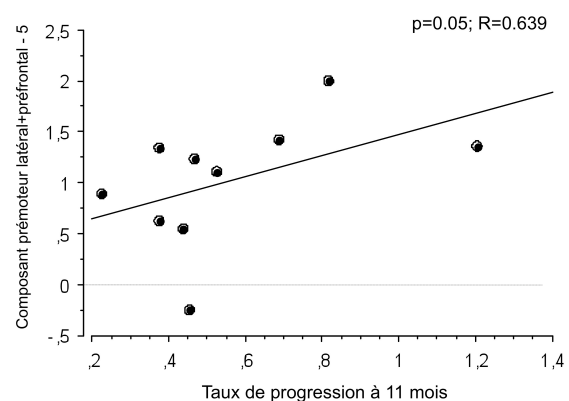
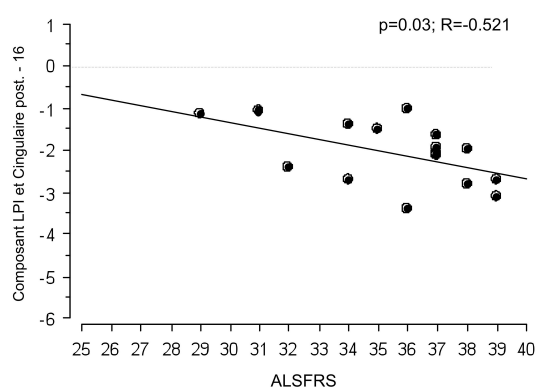
Dans les deux groupes Témoins et SLA1, l'analyse de corrélation a montré que le bêta du réseau sensorimoteur (CI-13) était corrélé à l'âge ($p = 0.01$; $R=0.442$) et que les bêtas des réseaux frontal inférieur gauche (langage-CI-7) et sensorimoteur (CI-13) étaient inversement corrélés au score de fluence alphabétique ($p=0.03$; $R=-0.373$ et $p=0.04$; $R=-0.343$ respectivement).



Dans le groupe SLA1, deux des réseaux différents de ceux du groupe Témoins étaient corrélés aux scores cliniques. Le bêta du réseau frontal inférieur gauche (langage-CI-7) était inversement corrélé au score du PM36 qui reflète le fonctionnement intellectuel global ($p = 0.05$; $R = -0.493$). Le bêta du réseau cingulaire antérieur du RMD (CI-19) était corrélé au score du PM36 ($p=0.02$; $R=0.585$) et au score du rappel libre immédiat du RL/RI-16 items ($p=0.04$; $R=0.525$).

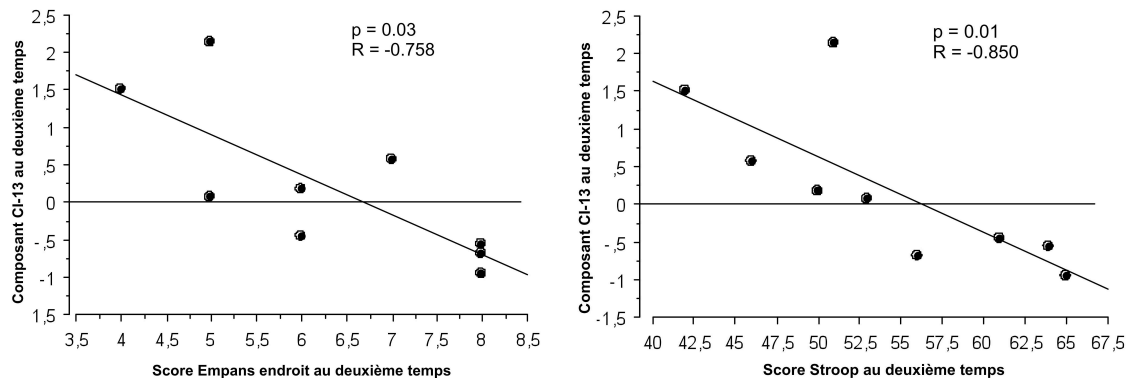


De plus, le bêta du réseau (LPI+ cingulaire postérieur) du RMD (CI-16) était inversement corrélé au score de l'ALSFRS ($p = 0.03$; $R = -0.521$) et le bêta du réseau prémoteur latéral + préfrontal (CI-5) était corrélé au taux de progression de la maladie à 11 mois ($p=0.05$; $R=0.639$).



Dans le groupe SLA2, le réseau sensorimoteur CI-13 qui était différent de celui du groupe SLA1, était corrélé à deux scores neuropsychologiques frontaux. Ainsi, le bêta du réseau sensorimoteur

(CI-13) de l'évaluation finale était inversement corrélé aux scores d'empans endroit ($p = 0.03$; $R = -0.758$) et du Stroop ($p = 0.01$; $R = -0.850$).



D.3.1.2. Analyse de connectivité fonctionnelle des réseaux

Une analyse des relations temporelles entre les réseaux neuronaux précédemment trouvés a été réalisée afin d'évaluer la connectivité fonctionnelle des réseaux (CFR).

D.3.1.2.1. Analyse de groupes

La connectivité fonctionnelle entre les dix CI modulés par la fluence a été étudiée pour chaque groupe. Ainsi, des corrélations ont été recherchées entre chaque CI dans les groupes SLA1, Témoins, 9SLA2 et 9SLA1 (one-simple t-test, $p < 0.05$ non corrigé).

Le nombre de corrélations entre les réseaux du groupe SLA1 était plus important que dans le groupe Témoins (cf. Figure 15). Alors que dans le groupe SLA2, le nombre de corrélations entre les réseaux a fortement chuté comparativement au même groupe au premier temps (9SLA1) (cf. Figure 16). Aucun décalage temporel significatif n'a été retrouvé entre les CI dans les quatre groupes.

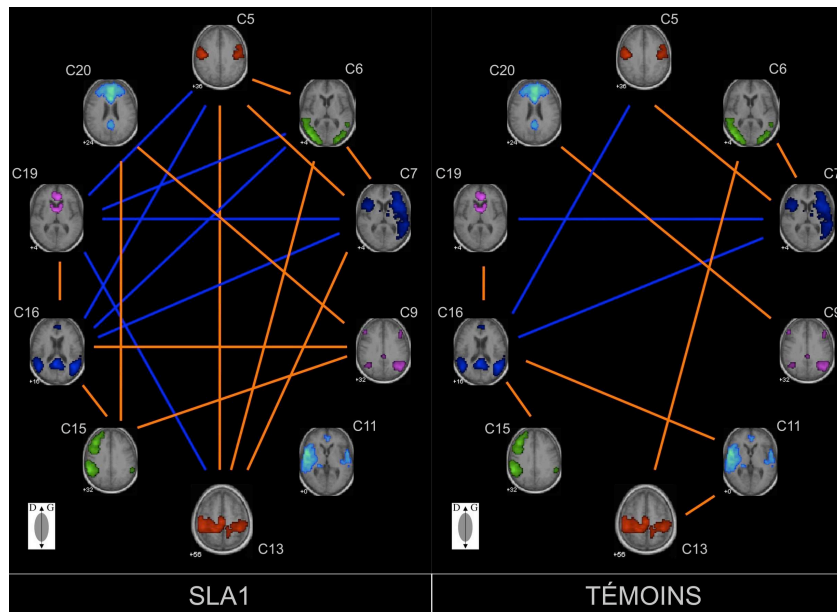


Figure 15 : corrélations entre les composants dans les deux groupes SLA1 et Témoin. Trait orange: corrélation positive. Trait bleu : corrélation négative (anti-corrélation)

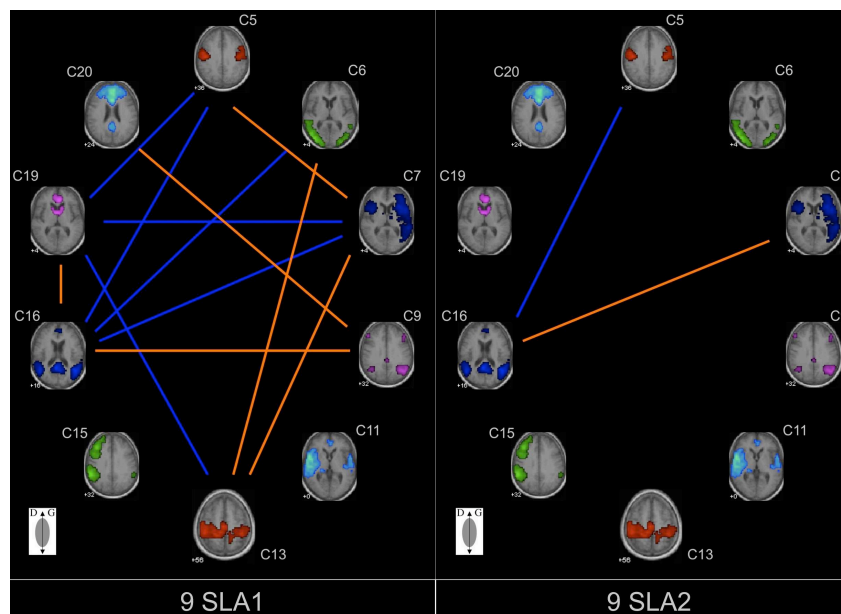


Figure 16 : corrélations entre les composants dans le groupe de 9 patients au premier et au deuxième temps. Trait orange: corrélation positive. Trait bleu : corrélation négative (anti-corrélation)

D.3.1.2.2. Comparaisons de groupes

SLA1 vs Témoins : la comparaison de la connectivité fonctionnelle des réseaux entre le groupe SLA1 et le groupe Témoins a retrouvé **cinq** couples de réseaux différents entre les deux groupes (two-sample t-test, $p < 0.05$ non corrigé).

Ainsi, les couples de composants CI 5-6, CI 5-13 et CI 7-13 (corrélés positivement) et les couples de composants CI 5-19 et CI 13-19 (corrélés négativement) présentaient une connectivité statistiquement *augmentée* dans le groupe SLA1 comparativement au groupe Témoins (cf. Figure 17).

9SLA1 vs 9SLA2 : la comparaison de la connectivité fonctionnelle des réseaux entre les neuf patients du groupe SLA1 et du groupe SLA2 a mis en évidence **quatre** couples de réseaux différents entre les deux groupes (paired t-test, $p < 0.05$ non corrigé).

Ainsi, les couples de composants CI 7-13 et CI 9-16 (corrélés positivement) et les couples de composants CI 13-19 et CI-7-19 (corrélés négativement) présentaient une connectivité statistiquement *diminuée* entre les deux temps d'analyse (cf. Figure 18).

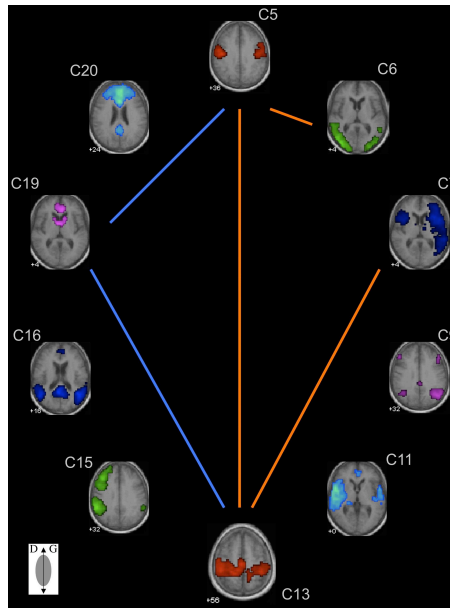


Figure 17 : couples de CI ayant une connectivité fonctionnelle augmentée dans le groupe SLA1 comparativement au groupe Témoins. Trait orange: corrélation positive. Trait bleu : corrélation négative (anti-corrélation)

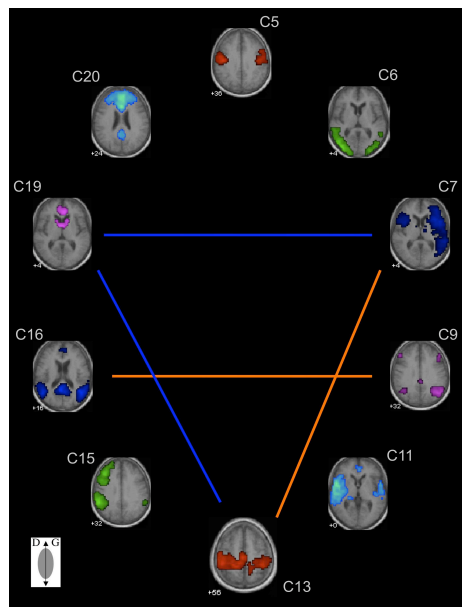


Figure 18 : couples de CI ayant une connectivité diminuée dans le groupe SLA2 comparativement aux 9 patients du groupe SLA1. Trait orange: corrélation positive. Trait bleu : corrélation négative (anti-corrélation)

D.3.2. Tâche du 2-Back

Nombre de sujets ayant réalisés la tâche du 2-back: lors de l'évaluation initiale, nous avons pu exploiter les données de 14 patients et de 18 témoins. Pour l'évaluation finale, les données de 8 patients (SLA2) ont pu être étudiées.

D.3.2.1. Analyse des réseaux (composants)

D.3.2.1.1. Analyse de groupes

L'ACI sur le groupe de 40 sujets (14 SLA1, 18 témoins et 8 SLA2) a permis de définir onze CI modulés par la tâche de 2-Back (one-sample t test, $p < 0.1$): CI-3, CI-5, CI-8, CI-9, CI-10, CI-11, CI-12, CI-13, CI-16, CI-17 et CI-18 (cf. Figure 19 et Tableau 14).

D.3.2.1.2. Comparaisons de groupes

SLA1 versus Témoins : la comparaison des CI des groupes SLA1 et Témoins (two-sample t test, $p < 0.01$) a montré qu'**un** seul CI modulé par la tâche de 2-Back avait un décours temporel différent entre les deux groupes.

Ainsi, l'influence de la tâche de 2-Back sur le décours temporel du réseau fronto-polaire bilatéral CI-3 était plus importante chez les SLA1 que chez les témoins (i.e. le CI-3 était activé de façon plus importante par la tâche de 2-Back dans le groupe SLA1 que dans le groupe Témoins). (bêta (DS) : SLA1, 0.280 (0.19); témoins, 0.147 (0.23) ; $p=0.05$).

La Figure 20 représente les cartes spatiales du CI-3 CI pour chaque groupe (seuillage p voxel < 0.05 FWE). Il n'a pas été retrouvé de différence spatiale significative entre ces réseaux lors de la comparaison des cartes spatiales des deux groupes.

8SLA1 versus 8SLA2 : aucune différence n'a été retrouvée entre les huit patients qui ont fait les deux passages en 2-Back (test apparié de Wilcoxon).

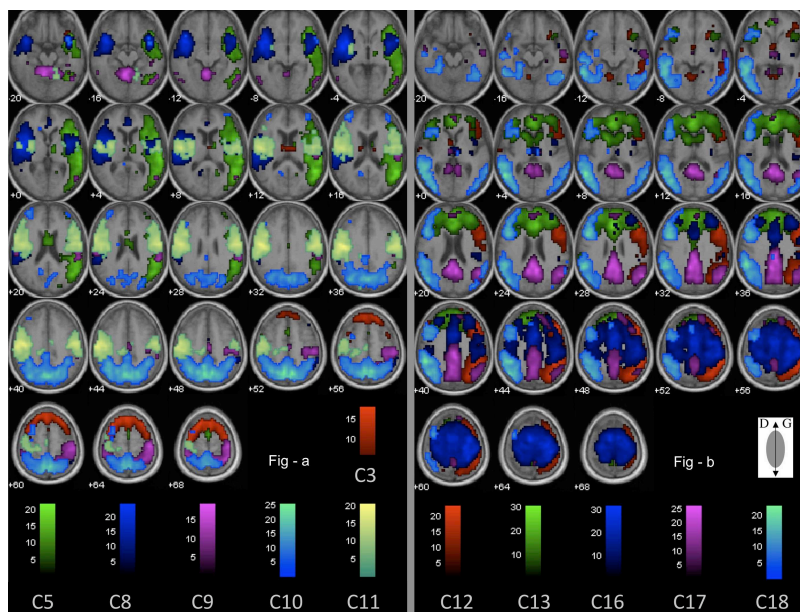


Figure 19 : CI dont les décours temporels sont modulés par la tâche de 2-Back dans les trois groupes. Les figures correspondent à l'analyse random Spm5 sur les cartes spatiales individuelles de l'ACI

CI	figure	P < 0.05	T	Réseau	BA
3	a - rouge	0.0000	6.53	frontopolaire et préfrontal bilatéral – pôle frontal	6-8-10
5	a - vert	0.0000	4.66	fronto-temporal (GFI) gauche	44, 45, 47
8	a - bleu	0.0003	-3.92	temporo-operculo-insulaire bilatéral	44, 45, 47, 6, insula, 38, 22, 43
9	a - rose	0.0002	-3.99	sensorimoteur bilatéral (G>D) et AMS	1, 2, 3, 4
10	a - bleu/vert	0.0000	10.34	occipito-pariétal bilatéral et cingulaire postérieur	19, 39, 7, 40 et 31
11	a - vert/jaune	0.0214	2.39	prémoteur latéral et préfrontal (GFM) bilatéral	6, 9, 46
12	b - rouge	0.0000	9.94	préfrontal dorsolatéral et LPI gauche du RMD	6, 40
13	b - vert	0.0002	4.02	préfrontal-médial bilatéral et cingulaire antérieur du RMD	32
16	b - bleu	0.0000	5 .70	prémoteur et moteur bilatéral	6, 4
17	b - rose	0.0000	-9.80	LPI bilatéral et cingulaire postérieur du RMD	40, 31, 23
18	b - bleu/vert	0.0000	10.46	préfrontal et temporo-pariétal bilatéral (D>G)	45, 46, 8, 9, 21, 22, 40

Tableau 14: localisations des réseaux dont le décours temporel est modulé par la tâche de 2-Back dans les trois groupes.

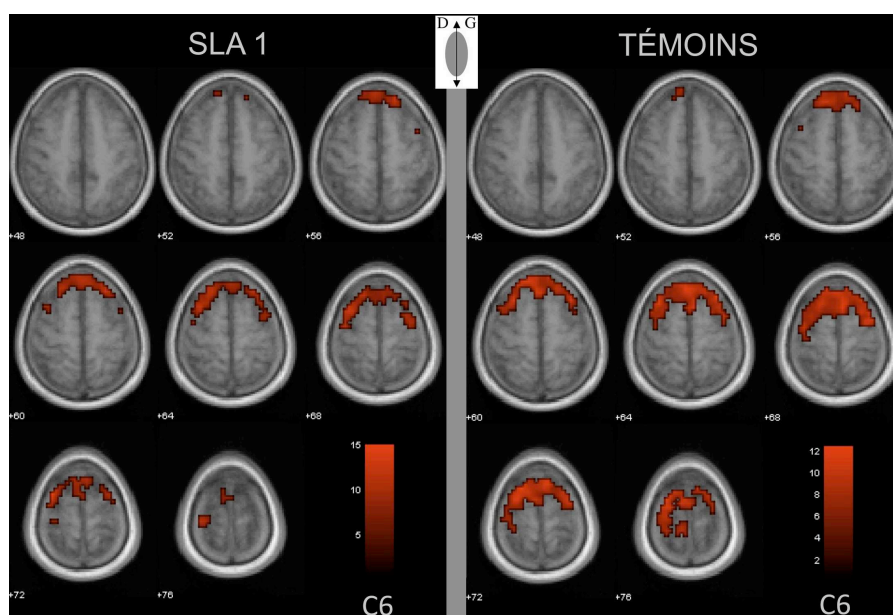
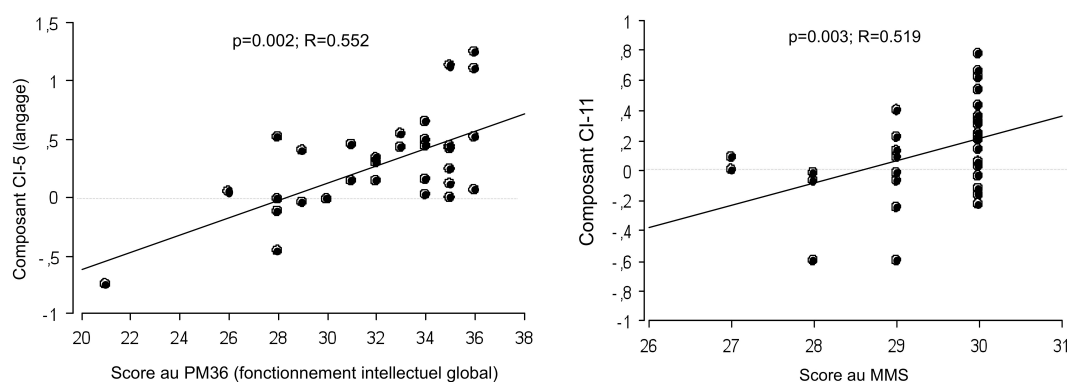


Figure 20 : cartes spatiales du CI-3 CI fronto-polaire bilatéral pour chaque groupe. Son dérours temporel est augmenté par la tâche de 2-Back dans le groupe SLA1 comparés aux témoins.

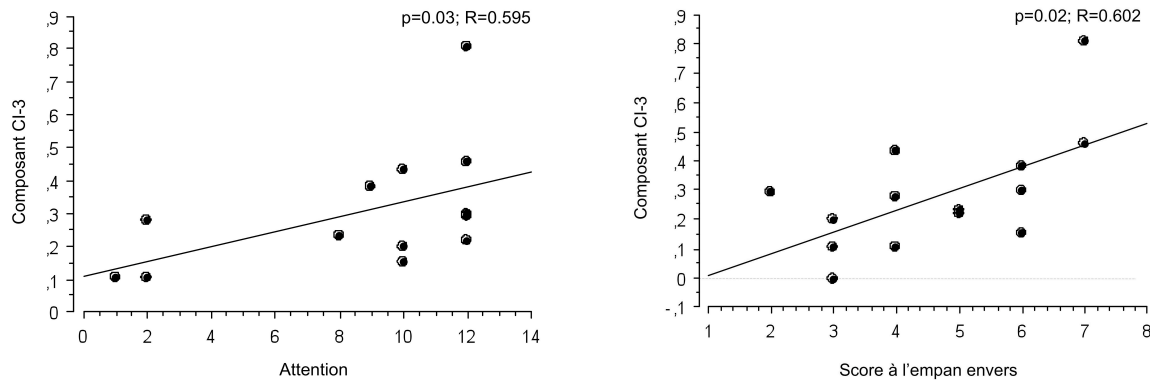
D.3.2.1.3. Corrélations des composants aux scores cliniques

Une analyse non paramétrique de Spearman a été réalisée entre les bêtas des onze CI modulés par le 2-Back et les données cliniques et neuropsychologiques de l'ensemble des sujets puis du groupe SLA1 et du groupe SLA2.

Dans les deux groupes Témoins et SLA1, l'analyse de corrélation a montré que le bêta du réseau fronto-temporal gauche (langage-CI-5) était corrélé au score du PM36 ($p=0.002$, $R=0.552$) et que le bêta du réseau (préfrontal+prémoteur latéral) bilatéral (CI-11) était corrélé au score du MMS ($p=0.03$, $R=0.519$).



Dans le groupe SLA1, l'analyse de corrélation a montré que le réseau frontopolaire/préfrontal bilatéral (CI-3) qui était plus activé chez les SLA1 comparativement aux témoins, était corrélé aux scores d'attention et d'empan envers ($p=0.03$, $R=0.595$ et $p=0.02$, $R=0.602$ respectivement).



D.3.2.2. Analyse de connectivité fonctionnelle des réseaux

Une analyse des relations temporelles entre les réseaux neuronaux précédemment trouvés a été réalisée afin d'évaluer la connectivité fonctionnelle des réseaux (CFR).

D.3.2.2.1. Analyse de groupes

La connectivité fonctionnelle entre les onze CI modulés par la tâche de 2-Back a été étudiée pour chaque groupe. Ainsi des corrélations ont été recherchées entre chaque CI dans les groupes SLA1, Témoins, 8SLA2 et 8SLA1 (one-simple t-test, $p<0.05$ non corrigé).

De très nombreuses interactions entre les réseaux ont été retrouvées dans les trois groupes (cf. Figure 21). Le groupe Témoins avait en outre six couples de réseaux corrélés qui présentaient un décalage significatif (trait pointillé). Les activations entre les différents composants corrélés de ces six couples étaient donc non synchrones, le CI d'où part la flèche s'activant en premier.

D.3.2.2.2. Comparaisons de groupes

SLA1 vs Témoins : la comparaison de la connectivité fonctionnelle des réseaux entre le groupe SLA1 et le groupe Témoins a retrouvé **deux** couples de réseaux différents entre les deux groupes (two-sample t-test, $p < 0.05$ non corrigé).

Ainsi, la connectivité entre les réseaux CI 3-5 (corrélation positive) était moins importante dans le groupe SLA1 que dans le groupe Témoins. Par contre, la connectivité entre les réseaux CI 11-13 (corrélation positive) était plus importante dans le groupe SLA1 comparativement au groupe Témoins. (cf. Figure 22).

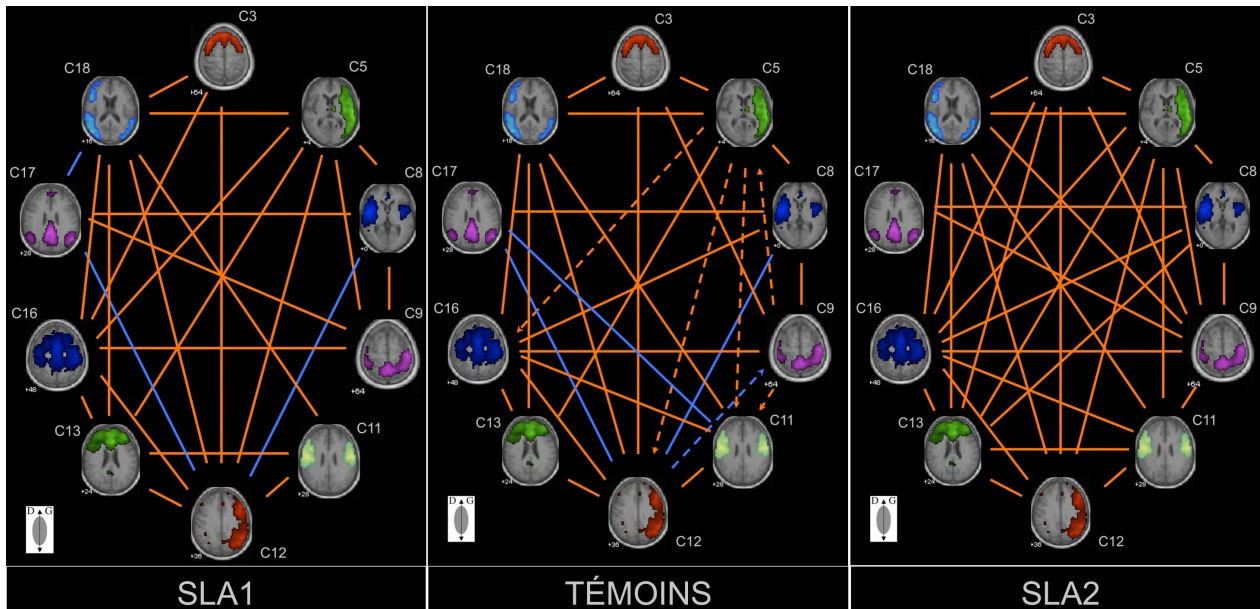


Figure 21 : ensemble des corrélations entre les composants dans les groupes SLA1, Témoins et SLA2. Trait orange: corrélation positive. Trait bleu : corrélation négative (anti-corrélation). Trait pointillé : décalage temporel

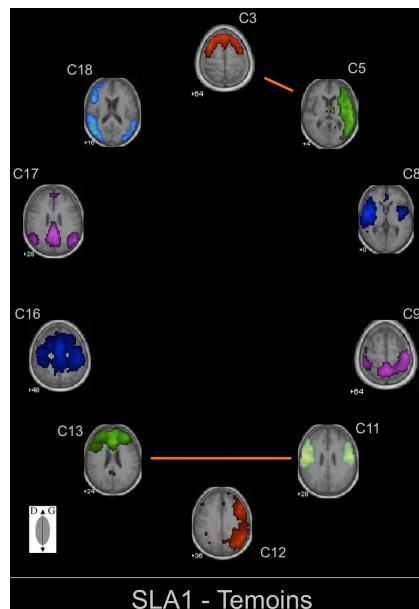


Figure 22 : couples de CI ayant une connectivité différente entre les groupes Témoins et SLA1 lors du 2-back. Trait orange: corrélation positive.

8SLA1 vs 8SLA2 : la comparaison de la connectivité fonctionnelle des réseaux entre les huit même patients du groupe SLA1 et du groupe SLA2 a mis en évidence **huit** couples de réseaux différents entre les deux groupes (paired t-test, $p < 0.05$ non corrigé). Quatre couples de réseaux avaient une connectivité augmentée au deuxième temps et les quatre autres une connectivité diminuée. Un couple de réseaux présentait un décalage temporel significatif à $p < 0.05$ (cf. Figure 23).

Ainsi, les couples de composants CI 3-5, 8-13 et 9-11 (corrélation positive) et le couple de composants CI 9-12 (corrélation négative) présentaient une connectivité *augmentée* au deuxième temps d'analyse.

Les couples de composants CI 3-18, 11-13 et 11-18 (corrélation positive) et le couple de composants CI 11-17 (corrélation négative) présentaient une connectivité statistiquement *diminuée* entre les deux temps d'analyse. Le couple de composants CI 11-18 présentait en plus un décalage temporel au deuxième temps, le CI-11 s'activant avant le CI-18.

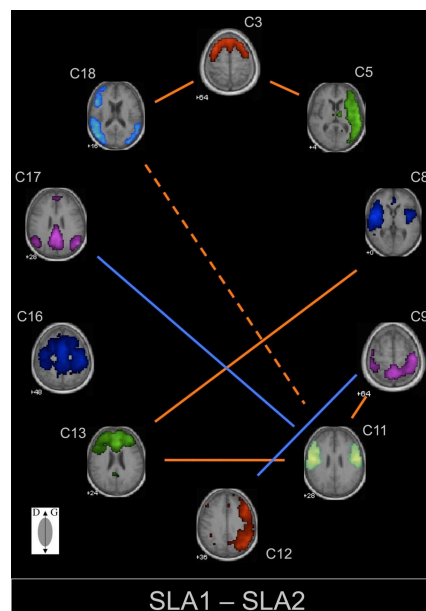


Figure 23 : couples de CI ayant une connectivité modifiée entre les deux temps d'analyse. Trait orange: corrélation positive. Trait bleu : corrélation négative (anti-corrélation). Trait pointillé: décalage temporel

DISCUSSION

I - Considérations générales sur la méthodologie et la population de l'étude

Avant de discuter plus en détail des résultats de nos travaux, nous voulions souligner quelques points importants concernant les méthodes et le matériel de notre étude. Tout d'abord, une des spécificités méthodologiques de notre étude a reposé sur son caractère longitudinal. D'une part nous avons effectué un suivi prolongé (suivi trimestriel clinique mais surtout réévaluation clinique et neuropsychologique complète à un an d'évolution et suivi jusqu'à la fin de l'étude, soit 64 mois) des patients ce qui nous a permis de déterminer la valeur prédictive des réorganisations corticales initiales en terme de progression de la maladie. D'autre part, nous avons réussi à étudier à nouveau en imagerie fonctionnelle au moins la moitié des patients au bout de quasiment 11 mois d'évolution, ce qui est plutôt exceptionnel vue la fragilité de tels patients. En effet, jusqu'à présent seules deux études longitudinales en IRMf ont été publiées avec une seconde évaluation en moyenne à quatre (Mohammadi et al., 2011) et six mois (Lulé et al., 2007) et concernaient seulement des paradigmes moteurs. De plus, nous avons pu inclure et donc étudier relativement précocement les patients comme l'atteste leur durée moyenne d'évolution de la maladie de 18.6 mois lors de la première évaluation comparée aux 21.5 - 50 mois dans les autres études de référence en imagerie (Konrad et al., 2002; Tessitore et al. 2006; Lulé et al., 2007; Stanton et al., 2007a; 2007b). Bien que 18.6 mois d'évolution depuis le premier symptôme puisse paraître long au regard de la survie moyenne dans cette affection, les patients présentaient cependant un déficit moteur très modéré. Cette spécificité nous a ainsi permis de détecter des phénomènes précoces de plasticité cérébrale.

Toujours sur le plan méthodologique, nous avons conscience qu'une limite de notre travail est représentée par l'absence de contrôle des tâches motrices et cognitives durant l'IRMf. Cependant pour les tâches motrices, la qualité des cartes d'activation retrouvée chez nos sujets qui étaient superposables aux activations publiées dans la littérature lors de mouvements simples de la main (Vandermeeren et al., 2003), nous font penser que les mouvements étaient efficacement réalisés et non altérés par le manque de contrôle de la force et de la fréquence du mouvement. De plus, l'analyse des sous-scores MRC de la main a montré que le testing musculaire était normal à 88.75% pour la main droite et 94.4% pour la main gauche. Aussi, le déficit des mains étant minime, nous pensons que les patients ont pu réaliser correctement les tâches d'activation motrices, au moins pour la première évaluation. De même pour la tâche de la bouche, les sous-scores 'souffler', 'siffler', 'gonfler les joues' du score Norris Bulbaire étant normaux, cela donne

des arguments supplémentaires pour penser que le mouvement était réalisé convenablement par les patients ce d'autant qu'il n'y avait que trois formes bulbaires débutantes et que le score Norris bulbaire total était peu diminué (37.4 /39). Pour les tâches cognitives où nous avons eu le même problème d'absence de contrôle de la bonne réalisation de la tâche, la qualité des activations et leur topographie concordantes avec les données de la littérature nous ont fait penser que les sujets avaient réalisé correctement les tâches aussi bien pour la fluence verbale (Schlösser et al., 1998; Pihlajamäki et al., 2000; Hubrich-Ungureanu et al., 2002; Gauthier et al., 2009) que pour le 2-Back (Marshall et al., 2004; Owen et al., 2005; Ravizza et al., 2004). Par contre, lors du débriefing post examen, la tâche du 2-Back a été ressentie comme difficile par 50% des sujets.

L'autre point particulier concernait notre population d'étude car les patients SLA présentaient des différences sensibles par rapport aux populations SLA des précédents travaux en IRMf. Ainsi, l'âge moyen de nos patients (63.8 ans) qui était pourtant fort représentatif des formes sporadiques de SLA habituellement suivies en pratique clinique (Annegers et al. 1991), différait des âges moyens des patients étudiés dans les autres études d'imagerie qui oscillaient entre 44 et 55.1 ans (Konrad et al., 2002; 2006; Tessitore et al., 2006; Lulé et al., 2007; Stanton et al., 2007a; 2007b). Ce point est important à souligner lorsque l'on sait que l'âge est un facteur essentiel de variation des activations corticales (Mattay et al., 2002; Ward et al., 2003) et des micro- et macrostructures anatomiques cérébrales (Bennett et al., 2010; Yoon et al., 2008). Enfin, il faut noter que nos patients SLA apparaissaient discrètement plus déprimés au score MADRS comparativement aux témoins. Cette dysthymie pourrait s'expliquer par la période relativement courte entre le diagnostic et le recrutement dans l'étude qui ne laissait que peu de temps aux patients pour surmonter l'annonce du diagnostic (Wicks et al., 2007). Cependant, si cet état thymique a influencé les résultats d'activation, cette influence a dû être discrète car les patients ont réalisé correctement les tâches et produit des cartes d'activation homogènes, semblables au groupe Témoins. De plus, le score MADRS n'était corrélé à aucune des activités fonctionnelles (données non montrées).

II - Activités corticales et tâches motrices

La première partie de nos travaux nous a permis de montrer grâce des tâches simples d'activation motrice en IRMf (1) qu'alors que les patients SLA présentent un déficit moteur discret, une augmentation des activations corticales est apparue dans certaines régions spécifiques

du cerveau. (2) Ces modifications précoces de l'activité neuronale sont corrélées à la latéralisation du déficit moteur du membre ou la prédominance manuelle et surtout, (3) au taux de progression de la maladie à un an et à la survie, suggérant que ce remaniement de l'activité qui correspond probablement à de la plasticité cérébrale a des implications fonctionnelles. Enfin, (4) ce phénomène apparaît actif puisqu'il se poursuit pendant au moins onze mois.

Un élément important de notre population d'étude que nous n'avions pas planifié, mais qui s'est avéré utile pour la compréhension des phénomènes de plasticité, est que le déficit moteur aux MS des patients prédominait à droite alors qu'ils étaient tous droitiers. Ce résultat recoupe en fait les données d'une étude récente qui montre qu'il existe une concordance très importante entre le côté du déficit moteur initial et la latéralité des patients présentant une forme squelettique de SLA à début aux MS (Turner et al., 2011). Par ailleurs, nos données cliniques sur la latéralité du déficit sont cohérentes avec les résultats des analyses morphologiques DTI qui ont montré que l'atteinte de la SB des FCS était asymétrique. En effet, nous avons mis en évidence, aussi bien par l'étude en VBA sur le volume cérébral global que par l'étude en ROI sur les FCS qu'il existait une nette asymétrie de la baisse de la FA au sein des faisceaux pyramidaux au dépend du côté gauche. De très nombreuses études se sont intéressées à l'analyse de la SB des FCS et du cerveau des patients SLA et nos résultats sont concordants avec les données de la littérature (Li et al., 2011).

Habituellement la diminution de la FA est volontiers bilatérale sur les FCS mais une atteinte unilatérale a aussi été décrite sans qu'il n'y ait eu alors de correspondance avec la latéralité de l'atteinte (Toosy et al., 2003). Dans notre cohorte, la baisse asymétrique de la FA au niveau du FCS gauche était corrélée à l'âge et surtout à l'importance du déficit du MSD. Ces données confortent ainsi l'hypothèse selon laquelle cette diminution de la FA qui apparaît précocement au cours de la maladie serait le reflet d'une perte de l'intégrité neuronale et donc de la dégénérescence du premier motoneurone (Agosta et al., 2007; Bashat et al., 2011; Ciccarelli et al., 2009; Ellis et al., 1999; Hong et al., 2008; Sach et al., 2004; Sage et al., 2007, 2009; Toosy et al., 2003; Wang et al., 2006a; 2006b). De nombreuses corrélations entre les paramètres de diffusion et les mesures de progression et de sévérité de la maladie ont été établies (Ciccarelli et al., 2008; Ellis et al., 1999; Sage et al., 2007; Wang et al., 2006; Zhang et al., 2011) mais cependant jusqu'à présent aucune relation avec la latéralité du déficit moteur n'a été publiée. A ce stade précoce d'évaluation des modifications de la SB chez les patients, la force de notre étude a été de combiner les deux techniques d'analyse (VBA et ROI). La puissance statistique réduite de l'analyse VBA du fait du grand nombre de comparaisons multiples a en effet été contrebalancée par celle de l'analyse en ROI. Le VBA permet en effet d'identifier des clusters où il y a de solides différences

statistiques de FA entre les groupes mais peut par contre ne pas tenir compte de différences discrètes, ce qui n'est pas le cas de l'analyse en ROI. La limite de l'analyse en ROI étant par contre les zones d'études réduites à quelques mm³ choisies *a priori*. Un autre moyen de mettre en évidence précocement l'atteinte asymétrique du FCS aurait été de réaliser des potentiels évoqués moteurs aux patients. La corrélation aux données de DTI aurait de plus été intéressante mais le protocole d'étude étant déjà bien chargé nous avons décidé de ne pas faire cette expertise électrophysiologique complémentaire.

Les analyses d'activation de groupes issues des tâches motrices ont montré des résultats conformes aux données de la littérature. Cependant, comme notre population d'étude était légèrement différente de celles des autres études, quelques données méritent d'être soulignées. Dans l'ensemble, nous avons observé des activations classiques dans les régions corticales dévolues à la préparation de la séquence motrice et son apprentissage (BA6, 32, 24), à l'exécution des mouvements (BA4), à la sensation et la proprioception (BA3, 2, 1, 40) et à la coordination (cervelet) des mouvements avec aussi recrutement des systèmes de modulation de l'attention (BA32, 24). Lors de la tâche de la bouche, les activations concernaient les mêmes réseaux moteurs que pour la main mais elles étaient globalement bilatérales, symétriques et en rapport avec la représentation somatotopique corticale bilatérale de la bouche (Lotze et al., 2000; Hesselmann et al., 2004). Les deux groupes présentaient de plus des activations additionnelles au niveau des régions temporo-operculo-insulaires et cérébelleuses bilatérales, dans le cortex pariétal ipsilatéral et au niveau des noyaux gris centraux contralatéraux pour les tâches des mains et dans le cortex préfrontal et dans les régions temporo-operculo-insulaires pour la tâche de la bouche. Ce recrutement élargi pourrait tout à fait être expliqué par l'âge de nos sujets car ces régions ont souvent été retrouvées dans des tâches d'activation similaires réalisées chez des populations âgées (Fang et al., 2005; Mattay et al., 2002; Ward et al., 2003;). Lors du mouvement des mains, le recrutement bilatéral des cortex prémoteurs latéraux et des noyaux gris centraux qui est classiquement retrouvé chez les SLA (Konrad et al., 2002, 2006; Schoenfeld et al., 2005; Tessitore et al., 2006), pourrait s'expliquer par un renforcement de la préparation du mouvement pour la première localisation (Geyer et al., 2000) et refléter la difficulté du patient à maintenir une même fréquence de mouvement du fait de son déficit moteur pour la deuxième (Lehéricy et al., 2006).

Il a été largement démontré chez des sujets normaux que l'imagination et l'exécution d'un même mouvement recrutent des circuits neuronaux communs (Ehrsson et al., 2003; Gerardin et al., 2000; Lotze et al., 1999, 2000 ; Luft et al., 1998; Nair et al., 2003; Naito et al., 2002; Porro et al., 1996; 2000). Vue que l'imagerie mentale peut ainsi permettre d'explorer les réseaux

fonctionnels moteurs sans nécessité de réaliser physiquement le mouvement, nous avons utilisé cette technique pour compléter l'étude des remaniements corticaux et essayer de se « défausser » du déficit moteur des patients. Lors de la tâche d'imagination du mouvement, nous avons montré que les patients et les témoins présentaient des activations au sein de réseaux moteurs superposables à celles issues de l'exécution du mouvement et le cortex moteur controlatéral à la tâche faisait partie de ce réseau activé. Chez les sujets sains, le recrutement du cortex moteur primaire M1 lors de la mentalisation d'une tâche motrice est sujet à controverse (Nair et al., 2003; Porro et al., 2000; Roth et al., 1996), mais de nombreux arguments issus d'études de stimulation magnétique transcrânienne (Facchini et al., 2002), de magnétoencéphalographie (Pfurtscheller et al., 1997), de potentiels évoqués moteurs (Romero et al., 2000) et d'imagerie IRMf à haute résolution (Dechent et al., 2004) plaident en sa faveur. Chez les patients SLA, le recrutement de M1 lors de la mentalisation d'un mouvement simple de la main a été décrit dans les deux seules études d'imagerie mentale publiées (Lulé et al., 2007; Stanton et al., 2007b). En plus de ce réseau moteur partagé avec l'exécution, les deux groupes de sujets présentaient aussi des activations bilatérales dans le cortex prémoteur latéral, le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex temporal supérieur ainsi que des activations ipsilatérales dans le cortex moteur et sensorimoteur. Le fait que le cortex prémoteur latéral soit impliqué dans la préparation du mouvement (Geyer et al., 2000) et que le cortex préfrontal dorsolatéral réactive la représentation d'une action motrice spécifique durant la mémoire de travail (Lacourse et al., 2005) et est hautement impliqué dans les mouvements auto initiés (Lehéricy et al., 2006) explique probablement ces activations. Il est intéressant de noter que le groupe SLA présenta en outre une activation bilatérale de la portion postéromédiale du lobe pariétal et du précuneus. Le recrutement de cette région pourrait être expliqué par le fait que le précuneus exerce un rôle central dans une grande quantité de tâches élaborées, incluant l'imagerie mentale visuo-spatiale, le rappel de mémoire épisodique ou des opérations mentales internes et que notamment sa partie antérieure semblerait mise en jeu dans des stratégies d'imagerie mentale auto centrées (Cavanna et al., 2006).

Alors que les activations de groupes étaient relativement similaires chez les SLA et les témoins lors des trois tâches (main droite, main gauche et bouche), la comparaison de groupes a permis de mettre en évidence des activations augmentées chez les SLA lors de l'exécution et l'imagination du mouvement de la main droite et lors de l'exécution du mouvement de la bouche. Par contre, aucune différence d'activation ne fut retrouvée pour la main gauche, aussi bien pour l'exécution que pour l'imagination du mouvement. Lors de l'exécution du mouvement de la main droite, le groupe SLA présenta une augmentation du signal BOLD dans les cortex moteur,

sensorimoteur et pariétal controlatéral au mouvement ainsi que dans le cortex sensorimoteur et pariétal ipsilatéral. Lors de l'imagination du mouvement de la main droite, cette augmentation d'activité retrouvée chez les SLA siégeait uniquement dans le cortex moteur et sensorimoteur controlatéral. Lors de l'exécution du mouvement de la bouche, nous avons montré que le groupe SLA présentait une augmentation bilatérale de l'activité au niveau de l'AMS, des cortex cingulaire antérieur, préfrontal, prémoteur et sensorimoteur mais aussi au niveau du lobule pariétal supérieur droit comparativement aux témoins. Jusqu'à présent, de nombreux patterns d'activations (augmentation ou diminution) lors de l'exécution de tâches motrices simples des mains chez les SLA ont été décrits dans la littérature. Aucune étude ne concernait cependant des mouvements de rictus de la bouche. Cette variété de résultats d'activation lors du mouvement de la main est probablement due aux différents paradigmes utilisés et aux populations d'étude fort hétérogènes en âge, durée d'évolution et formes cliniques (Konrad et al., 2002, Schoenfeld et al., 2005; Tessitore et al., 2006; Lulé et al., 2007, Stanton et al., 2007a; 2007b). Cependant, une augmentation d'activité dans les régions controlatérales au mouvement impliquées dans la préparation, l'exécution, la sensation du mouvement et l'organisation des représentations motrices est le plus classiquement observée et interprétée comme une compensation des conséquences de la perte cellulaire dans les régions précentrales. Habituellement, les deux tiers des fibres du FCS prennent leur origine des régions précentrales (BA4, 6) du cortex cérébral et un tiers provient des aires postcentrales sensorimotrices primaires (BA3, 2, 1) et pariétales (BA40). La perte des neurones issus des régions précentrales, d'ailleurs attestée par la diminution de la FA dans ces régions chez nos patients, a ainsi pu conduire à une hyperactivation des neurones résiduels du FCS et expliquer les modifications postcentrales des activations corticales. Une autre hypothèse soulevée pour expliquer ces augmentations d'activation controlatérales serait la perte de l'inhibition des inter-neurones et le besoin d'augmenter les entrées sensorielles pour maintenir la performance motrices (Konrad et al., 2002; Schoenfeld et al. 2005; Stanton et al., 2007a).

Une augmentation d'activité dans les cortex sensorimoteur et pariétal ipsilatéraux fut observée chez les SLA lors de l'exécution du mouvement de la main droite mais non lors de l'imagination du mouvement. De telles activations ipsilatérales lors de mouvements de la main ont été décrites chez les patients SLA (Konrad et al., 2002; Schoenfeld et al. 2005) mais aussi dans le cas de patients avec lésions ischémiques aiguës du cerveau telles les AVC (Caramia et al., 2000). Comme elles concernent habituellement des zones engagées dans la sensation du mouvement et non dans l'exécution, elles sont probablement expliquées par un besoin de renforcement de l'exécution du mouvement par les aires sensibles bilatérales grâce aux connexions trans-

hémisphériques. Vues que ces régions ipsilatérales n'ont pas été suractivées lors de l'imagination du mouvement, nous pouvons émettre l'hypothèse que ces activations ipsilatérales supplémentaires ne sont sollicitées que pour la réalisation du mouvement. Bien sur, cette hypothèse doit être modulée par le fait que l'absence de modification de signal BOLD lors de la tâche ne signifie pas forcément l'absence d'activation sous-jacente et que la sensibilité de la méthode peut ne pas être assez grande pour détecter des différences significatives entre les groupes. Enfin, un autre résultat intéressant est que cette augmentation d'activité ipsilatérale était inversement corrélée au ratio MSD/MS, ce qui signifie que plus les patients présentaient un déficit important du MSD, plus ils activaient des neurones des cortex sensorimoteur et pariétal ipsilatéraux. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative avec le taux d'évolution à 12 mois ou avec la survie, mais dans le cas des AVC, cette activation ipsilatérale est habituellement de mauvais pronostic pour la récupération (Caramia et al., 2000).

Un autre résultat intéressant à discuter est l'absence d'hyperactivation initiale retrouvée chez les SLA comparativement aux témoins lors des tâches de la main gauche. L'absence de réalisation de la tâche est peu probable car les patients étaient observés lors de l'examen, avaient un déficit peu important de ce côté là et les analyses de groupes ont montré de belles activations dans les deux groupes, aussi bien lors de l'exécution que lors de l'imagination du mouvement de la main gauche. La prédominance du déficit des MS du côté droit semble être l'explication la plus plausible. Comme les patients présentaient aussi une atteinte du côté gauche, l'absence d'hyperactivation controlatérale initiale lors de la tâche de la main gauche pourrait être expliquée de quatre manières. (1) Pour se développer, le phénomène de plasticité doit atteindre un certain seuil de perte neuronale dans le cortex moteur. (2) Il existe une certaine hiérarchie dans la mobilisation des ressources disponibles pour la plasticité cérébrale qui se fonde initialement sur le côté le plus atteint. (3) Les phénomènes de réorganisation commencent par le côté dominant, comme chez nos patients. (4) Enfin, bien sûr la sensibilité de notre technique d'imagerie IRMf était peut-être insuffisante pour détecter des différences significatives de signal BOLD.

Les résultats d'activation IRMf du deuxième temps d'évaluation renforcent la première hypothèse et complète la deuxième sur la plasticité. (1) Au bout de onze mois d'évolution nous pouvons penser que la perte neuronale a probablement atteint le seuil critique de déclenchement de la plasticité dans le cortex moteur droit comme en témoigne la majoration du déficit moteur de la main gauche, ce qui expliquerait l'apparition d'une hyperactivation dans les régions prémotrices, motrices et sensorimotrices controlatérales à la main gauche. Une analyse DTI au deuxième temps aurait alors été intéressante pour confirmer cette extension de la perte neuronale à

l'hémisphère droit. (2) La mobilisation des ressources disponibles pour la plasticité cérébrale se fonderait non plus sur le côté le plus atteint - le MSD étant toujours plus atteint que le MSG - mais sur celui qui s'aggrave le plus. Par ailleurs, la persistance d'une augmentation d'activation au niveau du cortex sensorimoteur controlatéral au mouvement de la main droite à la deuxième évaluation atteste de la dynamique de la plasticité qui se poursuit encore au bout de onze mois d'évolution.

Le fait le plus important de notre étude qui n'avait pas été rapporté jusqu'à présent est que cette réorganisation corticale précoce était inversement corrélée au taux de progression de la maladie à un an d'évolution et corrélait avec la survie. Il est bien difficile de savoir quelles sont les modifications neuronales sous-jacentes responsables de l'augmentation de l'effet BOLD. Mais quelque soit les mécanismes cellulaires qui se mettent en place suite à la perte ou aux dysfonctionnements neuronaux, les patients qui développent une grande capacité de réorganisation corticale, présentent une évolution plus lente de leur maladie et une survie prolongée. Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer ces corrélations. Premièrement, les patients avec une vitesse d'évolution spontanément lente ont plus de temps et de chance de développer une quelconque réorganisation cérébrale. Deuxièmement, le fait que les patients soient capables de réorganisations cérébrales permet le développement de mécanismes compensateurs qui peuvent ralentir la marche évolutive de la maladie.

III - Connectivité corticale et tâches non motrices

La deuxième partie de nos travaux a porté sur les remaniements des réseaux cérébraux non-moteurs et de leur connectivité fonctionnelle, qui ont été explorés à partir d'une tâche de fluence verbale et d'une tâche de mémoire de travail, le 2-Back. Alors que les patients présentaient une discrète atteinte de la fluence qui est restée stable en onze mois d'évolution, nous avons montré que l'activité cérébrale et la connectivité fonctionnelle des réseaux mis en jeu lors de la tâche de fluence, se modulaient de façon concomitante avec une augmentation initiale importante puis une diminution secondaire au bout de onze mois de suivi. La tâche de 2-Back, réalisée alors que les patients ne présentaient pas d'atteinte de la mémoire de travail lors des tests psychométriques, nous a permis de montrer que certains circuits non-moteurs se réorganisent très précocement chez les patients, alors même qu'ils sont asymptomatiques. Cette plasticité qui perdure au moins onze mois et alors que les patients ont un bilan neuropsychologique qui reste

stable, consiste en l'association d'une hyperactivation persistante de certaines zones cérébrales et d'une modulation de la connectivité fonctionnelle entre les réseaux.

Toutes les études publiées sur la connectivité dans la SLA se sont intéressées aux réseaux moteurs et ont été réalisées à partir des fluctuations spontanées du signal BOLD à l'état de repos et non à partir de tâches d'activation (Mohammadi et al. 2009; Jelsone-Swain et al., 2010; Agosta et al., 2011). Comme nous l'avons largement décrit dans la première partie, la SLA se manifeste aussi par une atteinte extra-motrice et notamment cognitive. Cette dernière étant souvent discrète en début de maladie, nous avons choisi de nous intéresser à l'activité cérébrale et aux réseaux cérébraux dans la SLA à travers des paradigmes cognitifs dans l'espoir de montrer des modifications précoces de réseaux non-moteurs et d'étudier leur recrutement au cours du temps. Sur le plan méthodologique, nous avons choisi d'utiliser une ACI plus adaptée aux paradigmes cognitifs (Zhang et al., 2011). Un intérêt majeur de cette analyse par rapport aux analyses qui suivent le modèle linéaire généralisé (GLM) plus classiques (comme celles utilisées par SPM) est que l'analyse est guidée par les données (et non par un modèle) et donc peut mettre en évidence des activations "cachées" ou inattendues comme cela peut être le cas dans des tâches cognitives (Kim et al., 2011). En effet, les activations observées par les analyses GLM ne peuvent refléter que les sources de variation du signal définies par l'investigateur. Ainsi, les variables qui n'ont pas été explicitement insérées dans le modèle ou bien qui n'ont pas le profil de réponse hémodynamique HRF canonique ne peuvent être recherchées par l'analyse et donc ne peuvent être observées. D'autre part la réponse BOLD varie d'une région à l'autre du cerveau, d'un sujet à l'autre et d'un groupe de sujet à l'autre, ce qui pose un problème important lors de l'analyse GLM (Calhoun et al., 2009). L'ACI est donc particulièrement intéressante dans le cas où des pathologies peuvent "déformer" la réponse hémodynamique HRF et quand les processus qui sous-tendent la tâche cognitive sont inattendus (ou insuffisamment connus) chez les patients, comme c'était le cas dans notre étude cognitive. Une fois les réseaux séparés par l'ACI, leur dérours temporel a ensuite été comparé au dérours temporel du paradigme comme l'aurait fait le GLM pour chercher les réseaux dont l'activité était significativement modulée par la tâche, puis la connectivité fonctionnelle des réseaux étudiée. Nous avons utilisé deux tâches cognitives dépendantes de l'intégrité des lobes frontaux: une tâche de langage, la fluence verbale qui est habituellement précocement atteinte dans la SLA quelque soit l'atteinte motrice (Abe, 1997; Abrahams, 1997 et 2000; Kew, 1993; Ludolph, 1992; Lomen-Hoerth, 2003) et une tâche de 2-Back qui permet d'étudier la mémoire de travail qui est plus longtemps préservée (Raaphorst et al., 2010). Pour éliminer les réseaux purement moteurs liés à l'articulation de la réponse vocale, nous avons fait le

choix de la réalisation mentale de la tâche de fluence tout en sachant que les réseaux mis en jeu lors de cette tâche mentale sont très proches de ceux retrouvés lors de la réalisation sonore de la tâche (Schlösser et al., 1998; Weiss et al., 2003). Pour le 2-Back, les sujets ne parlaient pas non plus mais devaient faire un petit mouvement de la main droite pour signaler la réponse correcte.

Le large bilan cognitif initial a confirmé que les patients du groupe SLA avaient, alors que leurs résultats étaient dans la norme par rapport à leur âge et leur niveau culturel, une atteinte de la fluence verbale sans atteinte de la mémoire de travail comparativement aux témoins. L'atteinte de la fluence s'intégrait dans une atteinte dysexécutive plus large comme le montrait les scores abaissés du Stroop et de la fluence sémantique, et s'associait aussi à une atteinte de la mémoire verbale antérograde. Les patients avaient donc aussi une préservation de leur mémoire de travail et ne présentaient pas d'altération de leur fonctionnement intellectuel global ni de leur performance lors de la reconnaissance visuelle ou des tâches d'attention. Ces derniers résultats confirmant que les ressources attentionnelles des patients étaient préservées malgré le fait qu'ils étaient plus déprimés que les témoins. Le profil neuropsychologique de notre population de SLA était donc en accord avec les données classiques de la littérature sur les troubles cognitifs précoces des SLA (Abrahams et al., 2000; Dary-Auriol et al., 1997; Phukan et al. 2007 ; Ringholz et al. 2005; Vercelletto et al., 1999). Par ailleurs, les données du suivi neuropsychologique ont montré que les troubles cognitifs sont restés stables au bout de onze mois d'évolution à la différence des scores moteurs, ce qui apporte des arguments supplémentaires pour évoquer une asynchronie dans l'évolution des troubles moteurs et cognitifs (Schreiber et al., 2005). Malgré ce qui a été publié jusqu'alors (Rippon et al., 2006), le statut cognitif a peut-être eu une influence sur la survie des patients. En effet, nous avons montré que leur bonne capacité d'attention et surtout le faible taux de progression à 11 mois de la DO80, test de langage, étaient associés à une survie prolongée. Bien sûr, ces données mériteraient d'être confirmés sur une cohorte plus importante de patients.

Nous discuterons en premier lieu des résultats de la tâche de fluence, puis du 2-Back.

L'ACI réalisée sur l'ensemble des sujets ayant fait la tâche de fluence verbale silencieuse a permis de mettre en évidence plusieurs réseaux corticaux anatomiquement distincts ayant une corrélation temporelle avec la tâche. Un ensemble de zones cérébrales formé d'un réseau « langage » (gyrus frontal inférieur gauche, gyrus frontal moyen), d'un réseau « visuel associatif » (aires temporo-occipitales), d'un réseau « sensorimoteur » (cortex sensorimoteur et AMS) et d'un réseau « frontal » (prémoteur et préfrontal) était activé alors qu'un autre groupe correspondant au réseau du mode par défaut (RMD) (cingulaire antérieur (CA), régions frontales médiales,

cingulaire postérieur, lobule pariétal inférieur et cortex préfrontal dorsolatéral bilatéraux) était désactivé en parallèle lors de la tâche. Ces zones de modulation d'activations cérébrales sont semblables à celles classiquement retrouvées lors des analyses standard d'activations cérébrales en IRMf suivant le modèle linéaire généralisé comme attestée par une méta-analyse récente réalisée sur une vingtaine d'études d'imagerie fonctionnelle lors d'une tâche de fluence verbale (silencieuse ou non) (Eickhoff et al., 2009). Les auteurs ont ainsi montré que le gyrus frontal inférieur gauche, l'insula antérieure, les cortex prémoteur latéral, préfrontal dorsolatéral et sensorimoteur étaient les aires les plus fréquemment recrutées lors de cette tâche.

Pour l'heure, l'organisation corticale du langage reste difficile à préciser clairement ce d'autant que le langage a été exploré à travers de nombreux paradigmes, mais cependant de nombreuses hypothèses sur les processus cognitifs sous-jacents existent (Hickok et al., 2007). Lors de la tâche de fluence verbale silencieuse, les sujets devaient penser à un maximum de mots commençant par une lettre présentée visuellement toutes les trente secondes. Ce processus est caractérisé par une émission intrinsèque rapide de mots alors que les indices orientant les réponses sont minimales. Par ailleurs, selon le modèle de mémoire de travail de Baddeley, la fluence verbale impose un poids important à l'administrateur exécutif central avec l'initiation de stratégies de rappel efficace pour organiser la pensée et aider à la génération de mots et l'alternance continue entre les stratégies de rappel (Baddeley, 1996). Ces hypothèses sur les processus sous-jacents couplées à la description des étapes nécessaires à la production mentale d'un mot comme décrit par Levelt peuvent donner un éclairage sur les nombreuses aires cérébrales mises en jeu lors de la tâche de fluence alphabétique (Levelt, 2001). Après que la consigne soit lue (recrutement des aires visuelles temporo-occipitales bilatérales), le mot spécifique doit être sélectionné parmi un stock de mots et doit correspondre à la consigne imposée (partie antérieure du gyrus frontal inférieur (BA47) pour le processus sémantique et partie postérieure (BA44/45) pour l'accès immédiat au stock sémantique, à la manipulation de l'information phonologique/phonétique et à la sélection du mot), puis le circuit articulatoire doit être construit (aires temporo-occipitales associatives, régions préfrontales bilatérales pour la demande exécutive et AMS pour préparer le mouvement, intégrer les informations visuelles et maintenir l'attention) et le mot articulé (AMS et cortex sensorimoteur). Enfin, l'implication du cortex cingulaire antérieur (CA) s'explique puisqu'il joue un rôle majeur dans le maintien de l'attention, de sélection de la réponse, de gestion des réponses conflictuelles et de répétition de mots, de détection d'erreurs et d'initiation de l'action (Cabeza et al., 2000). Dans notre analyse, le cortex sensorimoteur activé ne correspondait pas seulement à la région de la bouche mais s'étendait plus largement comme cela a été démontré dans les

populations plus âgées et lors de tâches silencieuses (Hubrich-Ungureanu et al., 2002; Schlösser et al., 1998). Le recrutement de ce réseau était d'ailleurs corrélé à l'âge des sujets. De plus, nous avons montré que l'activation du réseau « langage » était d'autant plus importante que les sujets étaient âgés et peu performants lors du test de fluence alphabétique ce qui confirme que la plasticité cérébrale retrouvée lors du vieillissement dans les réseaux moteurs existe aussi dans les réseaux du langage avec en plus une influence des capacités de langage intrinsèques des sujets.

Il est intéressant de noter que les réseaux que nous avons mis en évidence du fait de leur corrélation temporelle, ont de possibles connexions anatomiques par le faisceau longitudinal inférieur qui connecte ventralement les lobes temporal et occipital, le faisceau longitudinal supérieur qui connecte les régions frontales avec les aires pariéto-temporales (avec une partie qui relie le LPI à la partie postérieure et caudale du cortex préfrontal) et le faisceau arqué qui relie la partie caudale du gyrus temporal supérieur et moyen au cortex préfrontal latéral. Ces faisceaux de substance blanche ayant d'ailleurs été impliqués dans le langage (Duffau, 2008; Glasser et Rilling, 2008).

La comparaison du groupe SLA1 au groupe Témoins a montré que quatre réseaux modulés par la fluence présentaient des décours temporels différents entre les deux groupes. Le groupe SLA1 présenta ainsi comparativement aux témoins une activation plus importante des réseaux « visuel associatif », « langage » et « sensorimoteur » mais aussi une désactivation plus marquée de la partie antérieure du RMD (le CA) lors de la tâche de fluence verbale. Le recrutement du réseau du « langage » chez les SLA était d'autant plus important que les performances lors des épreuves de fluence alphabétique et du PM36 étaient basses, ce qui pourrait être expliqué par un mécanisme compensateur initial des patients pour essayer de maintenir un fonctionnement cognitif maximal. En outre, nous avons montré que cette augmentation d'activation se faisait en parallèle d'une désactivation du CA plus importante. Cette dernière était d'autant plus marquée que les performances cognitives globales et de mémoire verbale des patients étaient basses. Ces résultats rejoignent l'hypothèse selon laquelle plus la tâche cognitive réalisée est intense (ou difficile) plus la désactivation du CA est majeure (Raichle et al., 2001; Damoiseaux et al., 2006). Cette augmentation de la désactivation du CA pourrait aussi être le reflet d'une augmentation de l'allocation de ressources attentionnelles adaptées dans le groupe SLA au cours de la tâche et cela malgré la dépression plus importante des patients au score MADRS. Les patients présenteraient donc une bonne régulation des processus émotionnels et affectifs en lien avec la préservation des connections de cette région ventrale du cortex préfrontal médian qui reçoit des informations sensorielles du corps et de l'environnement externe, aux régions limbiques (Mouchabac, 2009).

Enfin, bien que sa désactivation ne soit pas apparue statistiquement différente chez les SLA par rapport aux témoins, la partie postérieure du RMD était d'autant plus désactivée chez les patients qu'ils étaient indemnes sur le plan moteur comme attesté par leur score ALSFRS. Ces résultats suggérant que le handicap moteur pourrait jouer un rôle dans la capacité du désengagement du réseau par défaut (RMD) lors des tâches cognitives.

Un autre résultat important qui complète les données issues de la motricité quand à l'impact de la réorganisation corticale sur la progression de la maladie, est que l'activation du réseau « frontal » était inversement corrélée au taux de progression de la maladie à un an d'évolution. Le recrutement de ce réseau chez les SLA apparaît de mauvais pronostic quand à l'évolution de la maladie et témoigne peut-être du dépassement des capacités de compensation du cerveau.

Après onze mois d'évolution, neuf patients ont pu refaire la tâche de fluence verbale en IRMf. Ces patients présentaient une aggravation motrice majeure mais leur bilan neuropsychologique n'était pas statistiquement modifié par rapport à l'état initial. Ils gardaient une atteinte dysexécutive (fluences, Stroop) et des scores de mémoire verbale antérograde comparativement aux témoins. La comparaison des réseaux modulés par la fluence issus du sous-groupe de neuf patients ayant pu faire les deux évaluations à onze mois d'intervalle a mis en évidence une diminution des activations au sein de deux réseaux. Au deuxième temps d'analyse, les patients présentaient ainsi une diminution d'activation du réseau « sensorimoteur » ainsi qu'une disparition de la désactivation du RMD dans sa partie antérieure (CA/cortex préfrontal médian). Concernant le réseau « sensorimoteur », son activation restait cependant d'autant plus importante que les scores aux tests dysexécutifs étaient bas. Bien que son recrutement ait globalement diminué par rapport au premier temps, les patients ont donc continué à recruter ce réseau le plus longtemps possible pour compenser au mieux leur déficit cognitif frontal. Cette baisse d'activation de ce réseau sensorimoteur au bout de onze mois apparaît spécifique de la SLA et témoigne très probablement de l'épuisement des mécanismes de compensation mis en jeu initialement, du fait de la perte neuronale préférentielle du cortex moteur. L'altération du RMD avec la disparition de sa désactivation lors d'une tâche cognitive, est un phénomène déjà décrit dans une autre maladie neurodégénérative, la MA. Elle a aussi été observée dans le MCI, état pré-MA, et refléterait alors un risque de passage rapide vers une forme avérée de MA (Celone et al., 2006; Lustig et al., 2003; Petrella et al., 2011; Rombouts et al. 2005). Chez nos patients, cette perte de désactivation du RMD apparaît au bout de onze mois, alors que l'atteinte cognitive est stable. Son interprétation est délicate. Est-elle en lien avec l'atteinte du réseau sensorimoteur? Est-

ce le reflet d'une perte d'inhibition frontale ? Elle pourrait, en tout cas, être à l'origine de l'incapacité des patients à conserver les ressources attentionnelles nécessaires à la tâche. Bien sûr, l'interprétation de ces résultats mérite d'être prudente vu le petit nombre de patients étudiés au deuxième temps qui diminue la puissance statistique des analyses.

Après la mise en évidence des réseaux/composants mis en jeu lors de la tâche de la fluence, nous nous sommes intéressé à la connectivité fonctionnelle existante entre les différents réseaux (CFR). D'emblée l'inspection visuelle de la CFR montrait un plus grand nombre de corrélations entre les réseaux au sein du groupe SLA1 comparativement aux témoins, puis une réduction de leur nombre au deuxième temps d'analyse. Ces résultats témoignent donc d'une augmentation puis d'une diminution de la connectivité fonctionnelle au cours du temps chez les SLA et donc d'un certain épuisement de la communication inter-réseaux au bout de 11 mois. Etant donné l'absence de décalage temporel retrouvé entre les réseaux, l'activation au sein de chaque couple de réseaux est par contre restée synchrone lors de la tâche dans tous les groupes. Par ailleurs, cette analyse de groupes de la CFR a confirmé la co-existence lors de la tâche de fluence de deux grands types de couples de réseaux (d'activation et de désactivation) anti-corrélés qui fonctionnent donc en opposition mais cependant en étroite relation fonctionnelle.

La comparaison de groupes nous a permis de montrer que cinq couples de réseaux présentaient une connectivité fonctionnelle augmentée dans le groupe SLA1 comparativement au groupe Témoins. La connectivité entre les couples de réseaux (« pré-moteur latéral » - « visuel associatif »), (« pré-moteur latéral » - « sensorimoteur ») et (« langage » - « sensorimoteur ») apparaissait augmentée avec une corrélation positive alors que la connectivité entre les réseaux (« pré-moteur latéral » - « CA ») et (« sensorimoteur » - « CA ») était elle aussi augmentée mais avec une corrélation négative. Alors que nous avons montré que les réseaux « visuel associatif », « langage », « sensorimoteur » et « CA » étaient déjà plus recrutés chez les SLA comparativement aux témoins, l'analyse de la CFR a permis en outre de montrer que les SLA présentaient un renforcement de la connectivité entre certaines aires clés du langage et avec la partie antérieure du RMD qui permet de maintenir la charge attentionnelle notamment. Il est intéressant de noter que le réseau « sensorimoteur » fait partie de ces zones cérébrales clés avec lesquelles la connectivité fonctionnelle est initialement renforcée. Une hypothèse serait que les neurones de ce réseau soient rendus déjà « hyperactifs » (ou hyper-recrutés) du fait de l'atteinte motrice pré-existante (cf. mécanismes compensateurs discutés dans la première partie des résultats).

Un autre élément important de ces travaux est issu de l'analyse de la CFR au deuxième temps qui nous a permis de montrer que la connectivité fonctionnelle continue d'évoluer en onze mois avec une baisse globale de la CFR aussi bien au sein de couples de réseaux activés (« langage » - « sensorimoteur ») que désactivés (« frontopariétal » - « cingulaire postérieur » au sein du RMD) et cela alors que les tests psychométriques ne se sont pas modifiés. Le réseau « sensorimoteur » reste un réseau clé fragile puisqu'il était moins activé au deuxième temps et qu'il a aussi une connectivité fonctionnelle diminuée avec deux autres réseaux. La connectivité entre les principales aires activées du langage (« langage », « sensorimoteur ») et le RMD a elle aussi diminué confirmant le désengagement du réseau du mode par défaut. Il est bien difficile d'expliquer pourquoi la baisse de connectivité n'est pas liée à une dégradation des tests de fluence et des fonctions exécutives. Est-ce uniquement à cause du faible nombre de patients à la deuxième évaluation ? Il y a t il un autre processus sous-jacent et notamment l'implication de ces réseaux dans d'autres tâches que la fluence verbale ? En tout cas, ces réseaux n'ont pas été spécifiquement impliqués dans la tâche de 2-Back.

Ainsi ces données IRMf issues de la tâche de fluence chez des patients présentant une discrète atteinte du langage et des fonctions exécutives lors des tests spécifiques neuropsychologiques, mettent en évidence une certaine « suractivation » initiale des aires dévolues au processus sémantique, à l'intégration visuelle, à la préparation et à l'articulation du langage avec un renforcement de la connectivité entre les réseaux activés mais aussi désactivés (comme le CA du RMD). Puis au bout de onze mois, ce phénomène de compensation s'épuise avec une diminution du recrutement des réseaux initiaux (et surtout du cortex sensorimoteur qui est fragilisé par l'atteinte motrice) et une baisse de la connectivité fonctionnelle entre ces réseaux avec notamment une moindre sollicitation du RMD qui alloue habituellement les ressources attentionnelles lors d'une tâche cognitive.

La seconde tâche cognitive effectuée par les sujets était une tâche de 2-Back qui visait à explorer plus spécifiquement les circuits de la mémoire de travail. Ce type de mémoire a été décrit de différentes façons : système cognitif pour le stockage temporaire et la manipulation d'information (Baddeley, 1996), mémoire active pendant une très courte durée (Smith et al., 1999) ou plus spécifiquement processus par lequel le stimulus a enregistré est gardé temporairement « en tête » pour guider un comportement en l'absence d'indices externes (Goldman-Rakic, 1996). Malgré ces nombreuses définitions, il semble y avoir un consensus selon lequel la mémoire de

travail est un processus qui intervient dans de nombreuses opérations cognitives allant de l'attention sélective à la prise de décisions complexes. Lors du test de 2-back qui consiste en la présentation successive de chiffres, les sujets doivent décider si le chiffre qu'ils voient sur l'écran est le même que celui qu'ils ont vu 2 chiffres plus tôt. Ce test implique l'intervention de processus inhibiteurs et pourrait donc mesurer, outre la mise à jour en mémoire de travail, des fonctions d'inhibition car il exige du sujet qu'il désactive les stimuli devant être omis, donc qu'il les inhibe activement. Les études sur la mémoire de travail utilisant les mesures d'empan ont d'ailleurs suggéré que la possibilité d'écarter les informations anciennes apparaît être une étape cruciale dans la mise à jour des représentations mnésiques car cela permet de "faire de la place" pour les informations pertinentes (Bjork et al., 2007; Lustig et al., 2001). Une inhibition efficiente contraindrait alors le contenu de la mémoire de travail vers les informations pertinentes pour le but à atteindre ou la tâche demandée. L'attention jouerait aussi un rôle important dans ce test puisqu'elle requiert ces contraintes d'inhibition engagées automatiquement, diffusant largement de façon à ce que la mémoire de travail fonctionne de manière optimale (Cowan, 1993). Ce test du 2-back était donc intéressant à exploiter dans notre étude sachant que les patients avaient des scores normaux et non différents des témoins aux tests d'empan envers et empan endroit explorant ce type de mémoire là. Par contre nous rappelons qu'ils présentaient une discrète atteinte des fonctions exécutives avec des scores différents des témoins, mais restant cependant dans la norme.

L'ACI a permis de trouver chez l'ensemble des sujets onze réseaux cérébraux mis en jeu lors de la tâche de 2-Back. Nous pensons que les sujets ont correctement effectué la tâche car la majorité des aires activées correspondait aux aires retrouvées dans la méta-analyse conduite par Owen et al., avec notamment la prédominance des régions frontales et pariétales (Owen et al., 2005). Dans ce travail conduit sur 24 études de N-Back qui différaient cependant dans le mode de présentation du stimulus et le type de stimuli, les auteurs ont retrouvés un recrutement relativement systématique du cortex prémoteur latéral et médial (dont le cortex cingulaire antérieur), du cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral, des pôles frontaux et des cortex pariétaux médial et latéral. Dans notre étude, outre ces régions, le cortex sensorimoteur (G>D) est apparu aussi activé dans tous les groupes ce qui correspondait probablement au mouvement de la main droite qui signalait la réponse. De plus, il est intéressant de noter que l'activation d'une partie des réseaux lors de la tâche de 2-Back était corrélée au bon fonctionnement intellectuel (PM36 et MMS) de l'ensemble des sujets ce qui peut laisser suggérer que la réalisation optimale de cette tâche était largement dépendante de la capacité cognitive globale des sujets.

Malheureusement nous n'avions pas de contrôle de la bonne réalisation de la tâche pour confirmer cette hypothèse.

Lors de la comparaison de groupes entre les SLA1 et les témoins, seul le réseau fronto-polaire bilatéral ou réseau « pôle frontal » apparaissait différent avec un décours temporel augmenté par la tâche dans le groupe SLA1 comparativement aux témoins. Les théories abondent quand au rôle de ce réseau fronto-polaire qui a été exploré à travers de nombreux paradigmes cognitifs plus ou moins complexes (Narayanan et al., 2005; Lepage et al., 2000; Ranganath et al., 2000; Kroger et al., 2002). Il semblerait cependant être mis en jeu lorsque l'utilisation d'une seule opération cognitive ne suffit pas à résoudre un problème dans son ensemble et qu'il faille intégrer plusieurs processus cognitifs différents (Ramnani et Owen, 2004). Lors de la tâche de 2-back, les patients ont donc eu besoin de recruter d'avantage ce réseau dédié à l'intégration des multiples étapes connexes lors de la mémoire de travail et de l'attention pour maintenir leur performance dans la norme et la corrélation de l'activation de ce réseau aux scores frontaux d'empans envers et d'attention chez les patients va d'ailleurs dans ce sens.

La comparaison des réseaux entre les huit patients ayant fait les deux passages à onze mois d'intervalle n'a pas permis de mettre en évidence de différence entre les groupes ce qui pourrait évoquer une stabilité de l'activation de ces circuits impliqués dans la mémoire de travail ce d'autant que les résultats des tests de mémoire de travail étaient stables. Cependant, la puissance statistique diminuée du fait du petit nombre de sujets explorés au deuxième temps peut aussi ne pas nous avoir permis de mettre en évidence une différence entre les groupes.

L'analyse de la CFR lors de la tâche de 2-Back a montré que les trois groupes SLA1, Témoins et SLA2 présentaient, à la différence de la tâche de fluence, une importante connectivité fonctionnelle entre les onze réseaux activés. Ce résultat pourrait suggérer que la tâche de 2-Back est un processus cognitif moins spécialisé que la tâche de fluence ou que sa difficulté nécessite le recrutement de nombreux réseaux. Un autre élément intéressant est l'existence d'un décalage temporel de l'activation entre certains couples de réseaux dans le groupe témoins. Ainsi, cette analyse de la CFR démontre que les sujets sains ne recrutent pas de façon synchrone tous les réseaux lors de cette tâche complexe mais qu'il existe une certaine hiérarchie dans le recrutement neuronal. Comme ce décalage temporel des activations n'a pas été mis en évidence chez les SLA, son absence pourrait peut-être être le premier signe de l'atteinte de la CFR.

Lors de la comparaison des groupes SLA1 et Témoins, la CFR des patients SLA1 est apparue relativement proche de celle des témoins avec seulement deux couples de réseaux qui se

sont modifié. Par contre, lors du deuxième temps d'analyse, le groupe SLA2 présentait une CFR bien plus modifiée avec à la fois une augmentation et une diminution de la connectivité entre les couples de réseaux ainsi que l'apparition d'un décalage temporel dans un des couples de réseaux. Ces modifications des réseaux et de leur connectivité fonctionnelle sont d'interprétation délicate. Cependant l'étude des modifications au sein du réseau « pôle frontal » peut nous permettre de formuler une hypothèse. En effet, nous avons montré que le réseau « langage » était hyperactivé chez les patients SLA1 et que la connectivité fonctionnelle entre les réseaux « langage » et « fronto-polaires » était moins importante chez les SLA1 comparativement aux témoins, puis que cette même CFR a augmenté au deuxième temps d'analyse chez les SLA2. Une hypothèse serait qu'il existe une certaine hiérarchie dans le phénomène de plasticité cérébrale avec une première phase d'augmentation de l'activité neuronale qui se ferait au dépend de la connectivité fonctionnelle depuis cette zone cérébrale hyperactive, puis une deuxième phase d'augmentation de la connectivité à partir de cette même zone.

Ces résultats issus de la tâche de 2-Back apportent des données supplémentaires par rapport à l'analyse de la fluence car ils confirment que certains circuits non-moteurs sont précocement atteints alors même que les patients n'ont pas d'atteinte psychométrique. Nous avons pu ainsi montrer, alors qu'ils n'avaient pas d'atteinte de la mémoire de travail lors de la réalisation de cette tâche frontale, qu'ils présentaient une augmentation d'activation cérébrale très localisée au niveau du réseau « pôle frontal » ainsi qu'une connectivité fonctionnelle de réseaux très riche, proche des sujets sains. Cette hyperactivation s'est maintenue à 11 mois alors que la CFR s'est par contre modulée secondairement au cours de l'évolution.

IV – L'activité corticale peut-elle être un biomarqueur pronostique de l'évolution de la maladie ?

A l'heure actuelle, il n'existe pas de biomarqueurs fiables de la SLA qui permettent de poser un diagnostic précoce, d'évaluer la sévérité de la maladie ou de poser un pronostic de cette affection neurodégénérative. Nos résultats issus des activations cérébrales lors de tâches motrices simples et cognitives en IRMf pourraient être considérés comme des biomarqueurs de la progression de la SLA. Mais bien sûr, cela mériterait d'être confirmé par d'autres études longitudinales avec de larges cohortes de patients et des mesures répétées des activations cérébrales. L'interprétation des données d'études longitudinales en IRMf doit cependant être

prudente car le contraste BOLD qui reflète les interactions complexes entre le débit sanguin, le volume sanguin et l'oxygénation de l'hémoglobine (Ogawa et al., 1993) peut être modifié par des facteurs physiologiques ou environnementaux (Levin et al., 2001; Laurienti et al., 2003) et donc altérer la fiabilité des données IRMf obtenues lors de différentes sessions. Cependant, et heureusement pour les futurs protocoles de recherche, de nombreux travaux ont aussi montré la bonne reproductibilité de l'IRMf au cours des mois, notamment dans l'étude du système moteur de sujets sains (Mattay et al., 1996; Yetkin et al., 1996; Scholz et al., 2000; Loubinoux et al., 2001).

Une application pratique potentielle serait de différencier, au moins à partir des tâches motrices qui paraissent les plus corrélées à l'évolution et la survie, un groupe de patients à marche lente chez qui des essais thérapeutiques ciblés pourraient être envisagés et chez qui l'utilisation des ressources de la plasticité cérébrale permettrait d'entretenir et de renforcer les facteurs responsable de ce meilleur pronostic.

A l'instar des travaux communs qui se développent dans la MA, des équipes internationales de référence dans la prise en charge et la recherche dans la SLA ont décidé d'explorer les possibilités d'une collaboration multicentrique en imagerie cérébrale afin notamment de confirmer ou non la place de l'imagerie dans la recherche de biomarqueurs de la SLA. Dans cette optique, un premier Symposium d'imagerie dans la SLA (*NeuroImaging Symposium in ALS: NISALS*) a eu lieu à Oxford en novembre 2010 et a porté sur quatre techniques d'IRM (VBM, DTI, IRMf et spectroscopie) et leur place dans la recherche sur la SLA. Des recommandations ont été proposées afin d'uniformiser les procédures d'exploration IRM lors des protocoles de recherche et de pouvoir ensuite mettre en commun les données des patients. Ce travail de collaboration apparaît fondamental pour augmenter la sensibilité des techniques d'imagerie notamment lors des études longitudinales. Des recommandations consensuelles ont aussi été proposées pour le recueil des données cliniques (Turner et al., 2011). Ces biomarqueurs de la SLA prendront toute leur importance lorsque de nouveaux traitements agissant sur le cours évolutif de la maladie arriveront sur le marché.

Panel 1: Consensus guidelines on MRI protocol for studies of amyotrophic lateral sclerosis*	
Voxel-based morphometry	
Essential	<ul style="list-style-type: none"> • T1 (MP-RAGE or equivalent high-resolution three-dimensional pulse sequence) • Isotropic voxels (maximum 1 mm³)
Desirable	<ul style="list-style-type: none"> • High GM-WM contrast
Diffusion tensor imaging	
Essential	<ul style="list-style-type: none"> • Minimum 12 gradient directions • Isotropic voxels (maximum 2.5 mm slice thickness) • T2, FLAIR (to consider other WM pathology such as cerebrovascular disease) • Minimum b value 800 s/mm²
Desirable	<ul style="list-style-type: none"> • Axial acquisition (to maximise brainstem coverage) • More than one cycle to allow averages to be calculated • Cervical cord and brain • Consideration of parallel imaging • B0 field map
Functional MRI	
Essential	<ul style="list-style-type: none"> • Resting-state sequence (in addition to any task-based measure)
	<ul style="list-style-type: none"> • EPI, isotropic voxels (maximum 3 mm slice thickness) • Consistent, either eyes open-fixed target, or eyes closed-not asleep for resting-state acquisition
	Desirable
	<ul style="list-style-type: none"> • Axial acquisition (to maximise brainstem coverage) • Pulse-waveform and respiratory-waveform monitoring to allow physiological noise correction • Task-based protocol for both motor and cognitive functions • B0 field map
	Spectroscopy
	Essential
	<ul style="list-style-type: none"> • Standardised methodology • NAA-based measures within PMC
	Desirable
	<ul style="list-style-type: none"> • Myo-inositol, glutamate, and GABA measurements
<small>*For all imaging methods, a minimum scanner field strength of 1.5T is essential, and 3.0T plus a multiple-channel head coil (12-channel to 32-channel) is desirable. MP-RAGE=magnetisation-prepared rapid gradient echo. GM=grey matter. WM=white matter. FLAIR=fluid-attenuated inversion recovery. EPI=echo planar imaging. NAA=N-acetyl aspartate. PMC=primary motor cortex.</small>	

Recommandations consensuelles sur les protocoles d'étude en imagerie dans la SLA (Turner et al., 2011)

Panel 2: Consensus guidelines for the clinical dataset for MRI studies in amyotrophic lateral sclerosis	
Demographics	
Essential	<ul style="list-style-type: none"> • Date of birth • Sex
Desirable	<ul style="list-style-type: none"> • Handedness • Date of death (retrospectively)
Diagnostic aspects	
Essential	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis (ALS, other motor neuron disease, control) • Date of symptom onset (first weakness, month, and year) • Date of diagnosis by neurologist (ALS tertiary centre) • Family history
Desirable	<ul style="list-style-type: none"> • Revised El Escorial EMG staging • Genotype for familial cases • Comorbidities
Clinical features	
Essential	<ul style="list-style-type: none"> • Site of first weakness (bulbar, upper limb R/L, lower limb R/L, respiratory, trunk)
	<ul style="list-style-type: none"> • ALSFRS-R score (with subscores) • A simple cognitive battery, including verbal (letter) fluency, to classify patients as: ALS-CU, ALS-CI, or ALS-FTD (Strong/Neary criteria)
	Desirable
	<ul style="list-style-type: none"> • Pattern and timing of regional spread of symptoms • Distribution of clinical UMN (and LMN) findings within territories, considering: <ol style="list-style-type: none"> (1) A pathological reflex sum score;¹ (2) Tapping speed (finger and foot bilaterally); (3) Spasticity measure (eg. Ashworth score) • Forced vital capacity (% predicted) • Detailed neuropsychological profile and behavioural assessment (eg. FrSBE) • Any atypical findings (eg. sphincter or sensory symptoms) • Concomitant medications (riluzole at any time)
<small>ALS=amyotrophic lateral sclerosis. EMG=electromyography. R/L=right/left. ALSFRS-R=revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale. ALS-CU=ALS cognitively unimpaired. ALS-CI=ALS cognitively impaired. ALS-FTD=ALS with frontotemporal dementia. LMN=lower motor neuron. UMN=upper motor neuron. FrSBE=frontal system behaviour scale.</small>	

Recommandations consensuelles sur le recueil des données cliniques dans les protocoles d'étude dans la SLA (Turner et al., 2011)

CONCLUSION & PERSPECTIVES

Ce travail a porté sur les remaniements corticaux précoces des circuits moteurs et extra-moteurs dans la SLA grâce à l'étude des activations IRMf issues de tâches motrices et cognitives. Nous avons mis en évidence qu'il existait très tôt dans l'évolution de cette maladie neurodégénérative, à la fois des augmentations d'activités cérébrales mais aussi des modulations de la connectivité fonctionnelle entre certaines régions cérébrales activées alors que les patients étaient peu symptomatiques. Ainsi, la première partie de nos travaux nous a permis de montrer grâce des tâches simples d'activation motrice en IRMf (1) qu'alors que les patients SLA présentaient un déficit moteur discret, une augmentation des activations corticales est apparue dans les aires sensorimotrices bilatérales du cerveau. (2) Ces modifications précoces de l'activité neuronale étaient corrélées à la latéralisation du déficit moteur du membre ou la prédominance manuelle et surtout, (3) au taux de progression de la maladie à un an, suggérant que ce remaniement de l'activité qui correspond probablement à de la plasticité cérébrale a des implications fonctionnelles. Enfin, (4) ce phénomène apparaissait actif puisqu'il se poursuit pendant au moins onze mois. Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés aux modifications de l'activité et de la connectivité entre les différentes aires cérébrales au sein de circuits non-moteurs. Les données IRMf issues d'une tâche de fluence verbale silencieuse chez des patients présentant une discrète atteinte du langage et des fonctions exécutives lors des tests spécifiques neuropsychologiques, ont mis en évidence une certaine « suractivation » initiale des aires dévolues au processus sémantique, à l'intégration visuelle, à la préparation et à l'articulation du langage avec un renforcement de la connectivité entre les réseaux activés mais aussi désactivés (comme le RMD). Puis au bout de onze mois, nous avons montré que ce phénomène de compensation s'épuisait avec une diminution du recrutement des réseaux initiaux (dont le cortex sensorimoteur qui est probablement fragilisé par l'atteinte motrice) et une baisse de la connectivité fonctionnelle entre ces réseaux avec notamment une moindre sollicitation du RMD qui alloue habituellement les ressources attentionnelles lors d'une tâche cognitive. Les résultats issus de la tâche de 2-Back ont apporté des données supplémentaires par rapport à l'analyse de la fluence car les patients n'avaient pas d'atteinte de la mémoire de travail lors de la réalisation de cette tâche cognitive. Nous avons pu ainsi montrer que les patients présentaient une augmentation d'activation cérébrale très localisée au niveau du « pôle frontal » qui s'est maintenue à 11 mois ainsi qu'une connectivité fonctionnelle entre les réseaux très riche, proche de celle des sujets

sains, qui s'est par contre modifiée secondairement chez les SLA au cours de l'évolution et alors que leurs tests psychométriques ne s'étaient pas aggravés.

Ce travail de recherche en imagerie fonctionnelle nous a permis d'entre- apercevoir une infime partie des remodelages cérébraux (et leur dynamique évolutive en quelques mois) qui se mettent en place précocement dans la SLA et qui correspondent très probablement à de la plasticité cérébrale. Plusieurs pistes de recherche pourraient être développées à l'avenir.

- Vu le déficit moteur et la fatigabilité des patients qui supportent difficilement un examen d'imagerie prolongé et fastidieux, il serait intéressant d'exploiter les fluctuations spontanées du signal BOLD à l'état de repos et non à partir de tâches d'activation pour étudier les différents réseaux cérébraux et leur modifications dans le temps. L'examen d'imagerie serait ainsi plus court, facilement réalisable pour les sujets et notamment à plusieurs temps d'analyse.
- Par ailleurs, il nous paraît intéressant de creuser la piste de la connectivité fonctionnelle entre les réseaux ce d'autant que les techniques d'imagerie en rapport se développent. Mais pour être complet, il faudrait aussi pouvoir étudier conjointement la connectivité morphologique grâce à la tractographie.
- Concernant le RMD qui se désactive de moins en moins au cours de l'évolution de la maladie et dans l'hypothèse de l'implication d'une trop grosse charge attentionnelle, il serait intéressant de voir si un traitement améliorant l'attention (anti-dépresseur ou Méthylphénidate) pourrait ralentir la perte de désactivation du RMD lors d'une tâche cognitive.

PUBLICATIONS

- Aurélia Poujois, Fabien C. Schneider, Isabelle Faillenot, Jean-Philippe Camdessanché, Nadia Vandenberghe, Catherine Thomas-Antérion and Jean-Christophe Antoine. **Brain plasticity in the motor network is correlated with disease progression and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapping* (En cours d'acceptation)**
- Aurélia Poujois, Fabien C. Schneider, Isabelle Faillenot, Jean-Philippe Camdessanché, Nadia Vandenberghe, Catherine Thomas-Antérion and Jean-Christophe Antoine. **Plasticité cérébrale précoce dans la Sclérose Latérale Amyotrophique: intérêt d'une étude couplée en IRMf et DTI. *Rev Neurol* Volume 166, Supplement 1, Janvier 2010, Pages S19-S21**

Les travaux ont été présentés en présentations orales :

- aux Journées de Neurologie de Langue Française à Paris, Avril 2007. Deuxième prix de poster
- à la 10^{ème} journée annuelle extraordinaire de la Société française de Neurologie – nouveautés de la recherche clinique neurologique à Paris, Janvier 2010
- aux Journées Annuelles Régionales de Recherche sur la SLA (2008, 2009, 2010)

BIBLIOGRAPHIE

- Abe, K., Fujimura, H., Toyooka, K., Sakoda, S., Yorifuji, S., & Yanagihara, T. (1997). Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences* , 148 (1), 95-100.
- Abe, K., Yorifuji, S., & Nishikawa, Y. (1993). Reduced isotope uptake restricted to the motor area in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology* , 35 (6), 410-1.
- Abe, O., Yamada, H., Masutani, Y., Aoki, S., Kunitatsu, A., Yamasue, H., et al. (2004). Amyotrophic lateral sclerosis: diffusion tensor tractography and voxel-based analysis. *NMR in biomedicine* , 17 (6), 411-6.
- Abrahams, S., Goldstein, L., Al-Chalabi, A., Pickering, A., Morris, R., Passingham, R., et al. (1997). Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* , 62 (5), 464-72.
- Abrahams, S., Goldstein, L., Kew, J., Brooks, D., Lloyd, C., Frith, C., et al. (1996). Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. *Brain*, 119 (Pt 6), 2105-20.
- Abrahams, S., Goldstein, L., Simmons, A., Brammer, M., Williams, S., Giampietro, V., et al. (2004). Word retrieval in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain* , 127 (Pt 7), 1507-17.
- Abrahams, S., Leigh, P., Harvey, A., Vythelingum, G., Gris , D., & Goldstein, L. (2000). Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* , 38 (6), 734-47.
- Agosta, F., Pagani, E., Petrolini, M., Caputo, D., Perini, M., Prella, A., et al. (2010). Assessment of White Matter Tract Damage in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Diffusion Tensor MR Imaging Tractography Study. *AJNR*. 31 (8), 1457-61
- Agosta, F., Pagani, E., Rocca, M., Caputo, D., Perini, M., Salvi, F., et al. (2007). Voxel-based morphometry study of brain volumetry and diffusivity in amyotrophic lateral sclerosis patients with mild disability. *Human brain mapping* , 28 (12), 1430-8.
- Agosta, F., Valsasina, P., Absinta, M., Riva, N., Sala, S., Prella, A., et al. (2011, Mar 2). Sensorimotor Functional Connectivity Changes in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cerebral cortex*
- Alexander, G., & Crutcher, M. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences* , 13 (7), 266-71.
- Allison, J., Meador, K., Loring, D., Figueroa, R., & Wright, J. (2000). Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement. *Neurology* , 54 (1), 135-42.
- Altman, J. (1962). Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*, 135, 1127-8.
- Andrews-Hanna, J., Snyder, A., Vincent, J., Lustig, C., Head, D., Raichle, M., et al. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* , 56 (5), 924-35.
- Annegers, J., Appel, S., Lee, J., & Perkins, P. (1991). Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Harris County, Texas, 1985-1988. *Archives of neurology* , 48 (6), 589-93.

Baddeley, A., Della Sala, S. (1996). Working memory and executive control. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci*, 351 (1346), 1397-403.

Barbeau, E., Didic, M., Tramon, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., et al. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, 62 (8), 1317-22.

Bashat, D., Artzi, M., Tarrasch, R., Nefussy, B., Drory, V., & Aizenstein, O. (2011, Aug 23). A potential tool for the diagnosis of ALS based on diffusion tensor imaging. *Amyotrophic lateral sclerosis*.

Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in biomedicine*, 15 (7-8), 435-55.

Beckman, J., Estévez, A., Crow, J., & Barbeito, L. (2001). Superoxide dismutase and the death of motoneurons in ALS. *Trends in Neurosciences*, 24 (11 Suppl), S15-20.

Bennett, I., Madden, D., Vaidya, C., Howard, D., & Howard, J. (2010). Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Human brain mapping*, 31, 378-90.

Bjork, EL., de Winstanley PA, Storm BC. Learning how to learn: can experiencing the outcome of different encoding strategies enhance subsequent encoding? *Psychon Bull Rev*, 14 (2), 207-11

Bosch, B., Bartrés-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E., Fernández-Espejo, D., Junqué, C., et al. (2010). Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, 46 (4), 451-61.

Brooks, B. (1994). El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *Journal of the neurological sciences*, 124 Suppl, 96-107.

Brownell, B., Oppenheimer, D., & Hughes, J. (1970). The central nervous system in motor neurone disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 33 (3), 338-57.

Cabeza, R., Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of cognitive neuroscience*, 12 (1), 1-47

Calhoun, V., Adali, T., Pearlson, G., & Pekar, J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 14 (3), 140-51.

Calhoun, V., Liu, J., & Adali, T. (2009). A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *NeuroImage*, 45 (1 Suppl), S163-72.

Calhoun, V., Maciejewski, P., Pearlson, G., & Kiehl, K. (2008). Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Human Brain Mapping*, 29 (11), 1265-75.

Caramia, M., Palmieri, M., Giacomini, P., Iani, C., Dally, L., & Silvestrini, M. (2000). Ipsilateral activation of the unaffected motor cortex in patients with hemiparetic stroke. *Clinical neurophysiology*, 111 (11), 1990-6.

Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta neurologica Belgica* , 90 (4), 207-17.

Cavanna, A., & Trimble, M. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129 (Pt 3), 564-83.

Celone, K., Calhoun, V., Dickerson, B., Atri, A., Chua, E., Miller, S., et al. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *The Journal of neuroscience* , 26 (40), 10222-31.

Chang, J., Lomen-Hoerth, C., Murphy, J., Henry, R., Kramer, J., Miller, B., et al. (2005). A voxel-based morphometry study of patterns of brain atrophy in ALS and ALS/FTLD. *Neurology* , 65 (1), 75-80.

Changeux JP. (2010). Le cerveau, comment il se réorganise sans cesse. *Les Dossiers de La Recherche*, (40), 6-9.

Charil, A., Corbo, M., Filippi, M., Kesavadas, C., Agosta, F., Munerati, E., et al. (2009). Structural and metabolic changes in the brain of patients with upper motor neuron disorders: a multiparametric MRI study. *Amyotrophic lateral sclerosis*, 10 (5-6), 269-79.

Chen, R., Cohen, L., & Hallett, M. (2002). Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* , 111 (4), 761-73.

Cheung, G., Gawel, M., Cooper, P., Farb, R., Ang, L., & Gawal, M. (1995). Amyotrophic lateral sclerosis: correlation of clinical and MR imaging findings. *Radiology* , 194 (1), 263-70.

Chiò, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Swingler, R., Mitchell, D., Beghi, E., et al. (2009). Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotrophic lateral sclerosis*, 10 (5-6), 310-23.

Chollet, F., DiPiero, V., Wise, R., Brooks, D., Dolan, R., & Frackowiak, R. (1991). The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Annals of neurology* , 29 (1), 63-71.

Ciccarelli, O., Behrens, T., Altmann, D., Orrell, R., Howard, R., Johansen-Berg, H., et al. (2006). Probabilistic diffusion tractography: a potential tool to assess the rate of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 129 (Pt 7), 1859-71.

Ciccarelli, O., Behrens, T., Johansen-Berg, H., Talbot, K., Orrell, R., Howard, R., et al. (2009). Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tract-based spatial statistics. *Human Brain Mapping* , 30 (2), 615-24.

Cohen, M., Elger, C., & Weber, B. (2008). Amygdala tractography predicts functional connectivity and learning during feedback-guided decision-making. *NeuroImage* , 39 (3), 1396-407.

Cordes, D., Haughton, V., Arfanakis, K., Carew, J., Turski, P., Moritz, C., et al. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR*, 22 (7), 1326-33.

Cordes, D., Haughton, V., Arfanakis, K., Wendt, G., Turski, P., Moritz, C., et al. (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR* , 21 (9), 1636-44.

- Cordes, D., Haughton, V., Carew, J., Arfanakis, K., & Maravilla, K. (2002). Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magnetic resonance imaging* , 20 (4), 305-17.
- Cowan N. (1993). Activation, attention, and short-term memory. *Mem Cognit*, 21 (2), 162-7
- Curtis, M., Kam, M., & Faull, R. (2011). Neurogenesis in humans. *The European journal of neuroscience* , 33 (6), 1170-4.
- Curtis, M., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M., Axell, M., Wikkelso, C., et al. (2007). Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Scienc* , 315 (5816), 1243-9.
- Da Rocha, A., Maia, A., & Fonseca, R. (2006). MR imaging of upper motor neuron compromise in amyotrophic lateral sclerosis. *Radiology* , 241 (1), 321-2.
- Dalakas, M., Hatazawa, J., Brooks, R., & Di Chiro, G. (1987). Lowered cerebral glucose utilization in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology* , 22 (5), 580-6.
- Damoiseaux, J., Rombouts, S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C., Smith, S., et al. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103 (37), 13848-53.
- Dary-Auriol, M., Ingrand, P., Bonnaud, V., Dumas, P., Neau, J., & Gil, R. (1997). [Amyotrophic lateral sclerosis and cognition disorders. Neuropsychological study of a population of 26 patients]. *Revue neurologique* , 153 (4), 244-50.
- Dechent, P., Merboldt, K.-D., & Frahm, J. (2004). Is the human primary motor cortex involved in motor imagery? *Brain research Cognitive brain research* , 19 (2), 138-44.
- Del Aguila, M., Longstreth, W., McGuire, V., Koepsell, T., & van Belle, G. (2003). Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* , 60 (5), 813-9.
- Deloche, G., Hannequin, D., Dordain, M., Perrier, D., Pichard, B., Quint, S., et al. (1996). Picture confrontation oral naming: performance differences between aphasics and normals. *Brain and language* , 53 (1), 105-20.
- Desmond, J., & Glover, G. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *Journal of neuroscience methods* , 118 (2), 115-28.
- Desnuelle, C., Dib, M., Garrel, C., & Favier, A. (2001). A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*, 2 (1), 9-18.
- Duffau, H. (2008). The anatomo-functional connectivity of language revisited. New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia*, 46 (4), 927-34
- Ehrsson, H., Geyer, S., & Naito, E. (2003). Imagery of voluntary movement of fingers, toes, and tongue activates corresponding body-part-specific motor representations. *Journal of neurophysiology* , 90 (5), 3304-16.

- Eickhoff, S., Stephan, K., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G., Amunts, K., et al. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* , 25 (4), 1325-35.
- Ellis, C., Simmons, A., Jones, D., Bland, J., Dawson, J., Horsfield, M., et al. (1999). Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology* , 53 (5), 1051-8.
- Ellis, C., Suckling, J., Amaro, E., Bullmore, E., Simmons, A., Williams, S., et al. (2001). Volumetric analysis reveals corticospinal tract degeneration and extramotor involvement in ALS. *Neurology* , 57 (9), 1571-8.
- Emoto, K. (2011). Dendrite remodeling in development and disease. *Development, growth & differentiation* , 53 (3), 277-86.
- Facchini, S., Muellbacher, W., Battaglia, F., Boroojerdi, B., & Hallett, M. (2002). Focal enhancement of motor cortex excitability during motor imagery: a transcranial magnetic stimulation study. *Acta neurologica Scandinavica* , 105 (3), 146-51.
- Fang, M., Li, J., Lu, G., Gong, X., & Yew, D. (2005). A fMRI study of age-related differential cortical patterns during cued motor movement. *Brain topography* , 17 (3), 127-37.
- Filippini, N., Douaud, G., Mackay, C., Knight, S., Talbot, K., & Turner, M. (2010). Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* , 75 (18), 1645-52.
- Fox, M., & Raichle, M. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience* , 8 (9), 700-11.
- Frick, A., & Johnston, D. (2005). Plasticity of dendritic excitability. *Journal of neurobiology* , 64 (1), 100-15.
- Friston, K., Frith, C., Liddle, P., & Frackowiak, R. (1993). Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* , 13 (1), 5-14.
- Garrido, G., Furuie, S., Buchpiguel, C., Bottino, C., Almeida, O., Cid, C., et al. (2002). Relation between medial temporal atrophy and functional brain activity during memory processing in Alzheimer's disease: a combined MRI and SPECT study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* , 73 (5), 508-16.
- Gauthier, C., Duyme, M., Zanca, M., & Capron, C. (2009). Sex and performance level effects on brain activation during a verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study. *Cortex* , 45 (2), 164-76.
- Gerardin, E., Sirigu, A., Lehericy, S., Poline, J., Gaymard, B., Marsault, C., et al. (2000). Partially overlapping neural networks for real and imagined hand movements. *Cerebral cortex* , 10 (11), 1093-104.
- Geyer, S., Matelli, M., Luppino, G., & Zilles, K. (2000). Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anatomy and embryology* , 202 (6), 443-74.
- Gibbons, Z., Richardson, A., Neary, D., & Snowden, J. (2008). Behaviour in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis* , 9 (2), 67-74.

- Giraux, P., Sirigu, A., Schneider, F., & Dubernard, J. (2001). Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nature neuroscience* , 4 (7), 691-2.
- Glasser, MF., Rilling, JK. (2008). DTI tractography of the human brain's language pathways. *Cereb Cortex*, 18 (11), 2471-82
- Goldman-Rakic, P. (1996). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* , 351 (1346), 1445-53.
- Gordon, P., Goetz, R., Rabkin, J., Dalton, K., Mcelhiney, M., Hays, A., et al. (2010). A prospective cohort study of neuropsychological test performance in ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis*, 11 (3), 312-20.
- Gould, E., Tanapat, P., Rydel, T., & Hastings, N. (2000). Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biological psychiatry* , 48 (8), 715-20.
- Grön, G., Bittner, D., Schmitz, B., Wunderlich, A., & Riepe, M. (2002). Subjective memory complaints: objective neural markers in patients with Alzheimer's disease and major depressive disorder. *Annals of neurology* , 51 (4), 491-8.
- Grady, C., McIntosh, A., Beig, S., Keightley, M., Burian, H., & Black, S. (2003). Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience*, 23 (3), 986-93.
- Grady, C., Protzner, A., Kovacevic, N., Strother, S., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., et al. (2010). A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cerebral cortex*, 20 (6), 1432-47.
- Graham, J., Papadakis, N., Evans, J., Widjaja, E., Romanowski, C., Paley, M., et al. (2004). Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS. *Neurology* , 63 (11), 2111-9.
- Greicius, M., Krasnow, B., Reiss, A., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* , 100 (1), 253-8.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101 (13), 4637-42
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology* , 38 (6), 900-3.
- Grossman, A., Woolley-Levine, S., Bradley, W., & Miller, R. (2007). Detecting neurobehavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis*, 8 (1), 56-61.
- Grossman, M., Koenig, P., Glosser, G., DeVita, C., Moore, P., Rhee, J., et al. (2003). Neural basis for semantic memory difficulty in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain*, 126 (Pt 2), 292-311.
- Gusnard, D., Raichle, M., & Raichle, M. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience* , 2 (10), 685-94.

Guye, M., Bartolomei, F., & Ranjeva, J.-P. (2008). Imaging structural and functional connectivity: towards a unified definition of human brain organization? *Current opinion in neurology* , 21 (4), 393-403.

Habert, M.-O., Lacomblez, L., Maksud, P., El Fakhri, G., Pradat, J.-F., & Meininger, V. (2007). Brain perfusion imaging in amyotrophic lateral sclerosis: extent of cortical changes according to the severity and topography of motor impairment. *Amyotrophic lateral sclerosis*, 8 (1), 9-15.

Hamandi, K., Powell, H., Laufs, H., Symms, M., Barker, G., Parker, G., et al. (2008). Combined EEG-fMRI and tractography to visualise propagation of epileptic activity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* , 79 (5), 594-7.

Hecht, M., Fellner, F., Fellner, C., Hilz, M., Neundörfer, B., & Heuss, D. (2002). Hyperintense and hypointense MRI signals of the precentral gyrus and corticospinal tract in ALS: a follow-up examination including FLAIR images. *Journal of the neurological sciences* , 199 (1-2), 59-65.

Hesselmann, V., Sorger, B., Lasek, K., Guntinas-Lichius, O., Krug, B., Sturm, V., et al. (2004). Discriminating the cortical representation sites of tongue and up movement by functional MRI. *Brain topography* , 16 (3), 159-67.

Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience* , 8 (5), 393-402.

Hong, Y.-H., Lee, K.-W., Sung, J.-J., Chang, K.-H., & Song, I. (2004). Diffusion tensor MRI as a diagnostic tool of upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences* , 227 (1), 73-8.

Hong, Y.-H., Sung, J.-J., Kim, S.-M., Park, K.-S., Lee, K.-W., Chang, K.-H., et al. (2008). Diffusion tensor tractography-based analysis of the pyramidal tract in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neuroimaging*, 18 (3), 282-7.

Hubrich-Ungureanu, P., Kaemmerer, N., Henn, F., & Braus, D. (2002). Lateralized organization of the cerebellum in a silent verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neuroscience letters* , 319 (2), 91-4.

Hutchinson, M., Schiffer, W., Joseffer, S., Liu, A., Schlosser, R., Dikshit, S., et al. (1999). Task-specific deactivation patterns in functional magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance imaging* , 17 (10), 1427-36.

Ikemoto, A., Hirano, A., & Akiguchi, I. (2000). Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis with extra-motor system degeneration: characteristics and differences in the molecular pathology between ALS with dementia and Guamanian ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*, 1 (2), 97-104.

Ishikawa, K., Nagura, H., Yokota, T., & Yamanouchi, H. (1993). Signal loss in the motor cortex on magnetic resonance images in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology* , 33 (2), 218-22.

Iwata, N., Aoki, S., Okabe, S., Arai, N., Terao, Y., Kwak, S., et al. (2008). Evaluation of corticospinal tracts in ALS with diffusion tensor MRI and brainstem stimulation. *Neurology* , 70 (7), 528-32.

Iwata, N., Kwan, J., Danielian, L., Butman, J., Tovar-Moll, F., Bayat, E., et al. (2011). White matter alterations differ in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*.jul 28

- Jafri, M., Pearlson, G., Stevens, M., & Calhoun, V. (2008). A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *NeuroImage* , 39 (4), 1666-81.
- Jelstone-Swain, L., Fling, B., Seidler, R., Hovatter, R., Gruis, K., & Welsh, R. (2010). Reduced Interhemispheric Functional Connectivity in the Motor Cortex during Rest in Limb-Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in systems neuroscience* , 4, 158.
- Jin, K., Peel, A., Mao, X., Xie, L., Cottrell, B., Henshall, D., et al. (2004). Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* , 101 (1), 343-7.
- Kaplan, M. (2001). Environment complexity stimulates visual cortex neurogenesis: death of a dogma and a research career. *Trends in Neurosciences* , 24 (10), 617-20.
- Kaplan, M., & Hinds, J. (1977). Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science*, 197 (4308), 1092-4.
- Kato, S., Hayashi, H., & Yagishita, A. (1993). Involvement of the frontotemporal lobe and limbic system in amyotrophic lateral sclerosis: as assessed by serial computed tomography and magnetic resonance imaging. *Journal of the neurological sciences* , 116 (1), 52-8.
- Kato, T., Knopman, D., & Liu, H. (2001). Dissociation of regional activation in mild AD during visual encoding: a functional MRI study. *Neurology* , 57 (5), 812-6.
- Kato, Y., Matsumura, K., Kinoshita, Y., Narita, Y., Kuzuhara, S., & Nakagawa, T. (1997). Detection of pyramidal tract lesions in amyotrophic lateral sclerosis with magnetization-transfer measurements. *AJNR*, 18 (8), 1541-7.
- Kew, J., Goldstein, L., Leigh, P., Abrahams, S., Cosgrave, N., Passingham, R., et al. (1993a). The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain* , 116 (Pt 6), 1399-423.
- Kew, J., Leigh, P., Playford, E., Passingham, R., Goldstein, L., Frackowiak, R., et al. (1993b). Cortical function in amyotrophic lateral sclerosis. A positron emission tomography study. *Brain*, 116 (Pt 3), 655-80.
- Kim K, Karunanayaka P, Privitera M, Holland S, Szaflarski J. (2011). Semantic association investigated with functional MRI and independent component analysis. *Epilepsy Behav*, 20 (4), 613-22
- Kleyweg, R., van der Meché, F., & Schmitz, P. (1991). Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle & nerve* , 14 (11), 1103-9.
- Koch, M., Norris, D., & Hund-Georgiadis, M. (2002). An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *NeuroImage* , 16 (1), 241-50.
- Konrad, C., Henningsen, H., Bremer, J., Mock, B., Deppe, M., Buchinger, C., et al. (2002). Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Experimental brain research* , 143 (1), 51-6.

- Konrad, C., Jansen, A., Henningsen, H., Sommer, J., Turski, P., Brooks, B., et al. (2006). Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental brain research*, 172 (3), 361-9.
- Kroger, J., Sabb, F., Fales, C., Bookheimer, S., Cohen, M., & Holyoak, K. (2002). Recruitment of anterior dorsolateral prefrontal cortex in human reasoning: a parametric study of relational complexity. *Cerebral cortex*, 12 (5), 477-85.
- Lacourse, M., Orr, E., Cramer, S., & Cohen, M. (2005). Brain activation during execution and motor imagery of novel and skilled sequential hand movements. *NeuroImage*, 27 (3), 505-19.
- Laurienti, P., Field, A., Burdette, J., Maldjian, J., Yen, Y.-F., & Moody, D. (2003). Relationship between caffeine-induced changes in resting cerebral perfusion and blood oxygenation level-dependent signal. *AJNR*, 24 (8), 1607-11.
- Lehéricy, S., Bardinet, E., Tremblay, L., Van de Moortele, P.-F., Pochon, J.-B., Dormont, D., et al. (2006). Motor control in basal ganglia circuits using fMRI and brain atlas approaches. *Cerebral cortex*, 16 (2), 149-61.
- Lepage, M., Ghaffar, O., Nyberg, L., & Tulving, E. (2000). Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97 (1), 506-11.
- Levelt WJ. (2001). Spoken word production : a theory of lexical access. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98 (23), 13464-71.
- Levin, J., Frederick, B., Ross, M., Fox, J., von Rosenberg, H., Kaufman, M., et al. (2001). Influence of baseline hematocrit and hemodilution on BOLD fMRI activation. *Magnetic resonance imaging*, 19 (8), 1055-62.
- Li, J., Pan, P., Song, W., Huang, R., Chen, K., & Shang, H. (2011, May 26). A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of aging*.
- Lillo, P., & Hodges, J. (2010a). Cognition and behaviour in motor neurone disease. *Current opinion in neurology*, 23 (6), 638-42.
- Lillo, P., Garcin, B., Hornberger, M., Bak, T., & Hodges, J. (2010b). Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology*, 67 (7), 826-30.
- Lloyd, C., Richardson, M., Brooks, D., Al-Chalabi, A., & Leigh, P. (2000). Extramotor involvement in ALS: PET studies with the GABA(A) ligand [(11)C]flumazenil. *Brain*, 123 (Pt 11), 2289-96.
- Lomen-Hoerth, C., Murphy, J., Langmore, S., Kramer, J., Olney, R., & Miller, B. (2003). Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*, 60 (7), 1094-7.
- Lotze, M., Montoya, P., Erb, M., Hülsmann, E., Flor, H., Klose, U., et al. (1999). Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. *Journal of cognitive neuroscience*, 11 (5), 491-501.
- Lotze, M., Seggewies, G., Erb, M., Grodd, W., & Birbaumer, N. (2000). The representation of articulation in the primary sensorimotor cortex. *Neuroreport*, 11 (13), 2985-9.

- Loubinoux, I., Carel, C., Alary, F., Boulanouar, K., Viallard, G., Manelfe, C., et al. (2001). Within-session and between-session reproducibility of cerebral sensorimotor activation: a test-retest effect evidenced with functional magnetic resonance imaging. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 21 (5), 592-607.
- Ludolph, A., Langen, K., Regard, M., Herzog, H., Kemper, B., Kuwert, T., et al. (1992). Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta neurologica Scandinavica*, 85 (2), 81-9.
- Luft, A., Skalej, M., Stefanou, A., Klose, U., & Voigt, K. (1998). Comparing motion- and imagery-related activation in the human cerebellum: a functional MRI study. *Human Brain Mapping*, 6 (2), 105-13.
- Lulé, D., Diekmann, V., Kassubek, J., Kurt, A., Birbaumer, N., Ludolph, A., et al. (2007). Cortical plasticity in amyotrophic lateral sclerosis: motor imagery and function. *Neurorehabilitation and neural repair*, 21 (6), 518-26.
- Lustig C, May CP, Hasher L. (2001). Working memory span and the role of proactive interference. *J Exp Psychol Gen*, 130 (2), 199-207.
- Lustig, C., Snyder, A., Bhakta, M., O'Brien, K., McAvoy, M., Raichle, M., et al. (2003). Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100 (24), 14504-9.
- Macas, J., Nern, C., Plate, K., & Momma, S. (2006). Increased generation of neuronal progenitors after ischemic injury in the aged adult human forebrain. *The Journal of neuroscience*, 26 (50), 13114-9.
- Magnus, T., Beck, M., Giess, R., Puls, I., Naumann, M., & Toyka, K. (2002). Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle & nerve*, 25 (5), 709-14.
- Mantovan, M., Baggio, L., Dalla Barba, G., Smith, P., Pegoraro, E., Soraru, G., et al. (2003). Memory deficits and retrieval processes in ALS. *European journal of neurology*, 10 (3), 221-7.
- Marshall, I., Simonotto, E., Deary, I., MacLullich, A., Ebmeier, K., Rose, E., et al. (2004). Repeatability of motor and working-memory tasks in healthy older volunteers: assessment at functional MR imaging. *Radiology*, 233 (3), 868-77.
- Massman, P., Sims, J., Cooke, N., Haverkamp, L., Appel, V., & Appel, S. (1996). Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 61 (5), 450-5.
- Mattay, V., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A., Das, S., Callicott, J., et al. (2002). Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology*, 58 (4), 630-5.
- Mattay, V., Frank, J., Santha, A., Pekar, J., Duyn, J., McLaughlin, A., et al. (1996). Whole-brain functional mapping with isotropic MR imaging. *Radiology*, 201 (2), 399-404.
- McKeown, M., Makeig, S., Brown, G., Jung, T., Kindermann, S., Bell, A., et al. (1998). Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping*, 6 (3), 160-88.

- Mevel, K., Grassiot, B., Chételat, G., Defer, G., Desgranges, B., & Eustâche, F. (2010). [The default mode network: cognitive role and pathological disturbances]. *Revue neurologique* , 166 (11), 859-72.
- Mezzapesa, D., Ceccarelli, A., Dicuonzo, F., Carella, A., De Caro, M., Lopez, M., et al. (2007). Whole-brain and regional brain atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *AJNR* , 28 (2), 255-9.
- Mohammadi, B., Kollewé, K., Samii, A., Dengler, R., & Münte, T. (2011). Functional neuroimaging at different disease stages reveals distinct phases of neuroplastic changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Human Brain Mapping* , 32 (5), 750-758.
- Mohammadi, B., Kollewé, K., Samii, A., Krampfl, K., Dengler, R., & Münte, T. (2009). Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Neurology* , 217 (1), 147-53.
- Mouchabac, S. (2009). Exploration du réseau du mode par défaut dans la schizophrénie. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* , 37, 19-28
- Nair, D., Purcott, K., Fuchs, A., Steinberg, F., & Kelso, J. (2003). Cortical and cerebellar activity of the human brain during imagined and executed unimanual and bimanual action sequences: a functional MRI study. *Cognitive brain research* , 15 (3), 250-60.
- Naito, E., Kochiyama, T., Kitada, R., Nakamura, S., Matsumura, M., Yonekura, Y., et al. (2002). Internally simulated movement sensations during motor imagery activate cortical motor areas and the cerebellum. *The Journal of neuroscience* , 22 (9), 3683-91.
- Nakatomi, H., Kuriu, T., Okabe, S., Yamamoto, S.-i., Hatano, O., Kawahara, N., et al. (2002). Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell* , 110 (4), 429-41.
- Narayanan, N., Prabhakaran, V., Bunge, S., Christoff, K., Fine, E., & Gabrieli, J. (2005). The role of the prefrontal cortex in the maintenance of verbal working memory: an event-related fMRI analysis. *Neuropsychology* , 19 (2), 223-32.
- Ogawa, S., Menon, R., Tank, D., Kim, S., Merkle, H., Ellermann, J., et al. (1993). Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophysical journal* , 64 (3), 803-12.
- Oldfield, R. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* , 9 (1), 97-113.
- Owen, A., McMillan, K., Laird, A., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping* , 25 (1), 46-59.
- Perkel, D., & Farries, M. (2000). Complementary 'bottom-up' and 'top-down' approaches to basal ganglia function. *Current opinion in neurobiology* , 10 (6), 725-31.
- Peschel, T., Hoge, A., Kanowski-f, M., Dengler, R., Bufler, J., & RotteS, M. (2001). Corticomotor Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A fMRI Study. *Neurology* , 13 (6), S825.
- Petrella, J., Sheldon, F., Prince, S., Calhoun, V., & Doraiswamy, P. (2011). Default mode network connectivity in stable vs progressive mild cognitive impairment. *Neurology* , 76 (6), 511-7.

Petrella, J., Wang, L., Krishnan, S., Slavin, M., Prince, S., Tran, T.-T., et al. (2007). Cortical deactivation in mild cognitive impairment: high-field-strength functional MR imaging. *Radiology* , 245 (1), 224-35.

Pfurtscheller, G., & Neuper, C. (1997). Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans. *Neuroscience letters* , 239 (2-3), 65-8.

Phukan, J., Pender, N., & Hardiman, O. (2007). Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet neurology* , 6 (11), 994-1003.

Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P., Barnett, A., & Di Chiro, G. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* , 201 (3), 637-48.

Pihlajamäki, M., Tanila, H., Hänninen, T., Könönen, M., Laakso, M., Partanen, K., et al. (2000). Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Annals of neurology* , 47 (4), 470-6.

Pinkhardt, E., van Elst, L., Ludolph, A., & Kassubek, J. (2006). Amygdala size in amyotrophic lateral sclerosis without dementia: an in vivo study using MRI volumetry. *BMC neurology* , 6, 48.

Porro, C., Cettolo, V., Francescato, M., & Baraldi, P. (2000). Ipsilateral involvement of primary motor cortex during motor imagery. *The European journal of neuroscience* , 12 (8), 3059-63.

Porro, C., Francescato, M., Cettolo, V., Diamond, M., Baraldi, P., Zuiani, C., et al. (1996). Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: a functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of neuroscience* , 16 (23), 7688-98.

Preux, P., Druet-Cabanac, M., Couratier, P., Debrock, C., Truong, T., Marcharia, W., et al. (2000). Estimation of the amyotrophic lateral sclerosis incidence by capture-recapture method in the Limousin region of France. *Journal of clinical epidemiology* , 53 (10), 1025-9.

Qi, Z., Wu, X., Wang, Z., Zhang, N., Dong, H., Yao, L., et al. (2010). Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *NeuroImage* , 50 (1), 48-55.

Röricht, S., Machetanz, J., Irlbacher, K., Niehaus, L., Biemer, E., & Meyer, B. (2001). Reorganization of human motor cortex after hand replantation. *Annals of neurology* , 50 (2), 240-9.

Raaphorst, J., de Visser, M., Linssen, W., de Haan, R., & Schmand, B. (2010). The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *Amyotrophic lateral sclerosis* , 11 (1-2), 27-37.

Rademakers, R., & Rovelet-Lecrux, A. (2009). Recent insights into the molecular genetics of dementia. *Trends in Neurosciences* , 32 (8), 451-61.

Raichle, M., & Mintun, M. (2006). Brain work and brain imaging. *Annual review of neuroscience* , 29, 449-76.

Raichle, M., MacLeod, A., Snyder, A., Powers, W., Gusnard, D., & Shulman, G. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* , 98 (2), 676-82.

Ramnani, N., & Owen, A. (2004). Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience* , 5 (3), 184-94.

- Ranganath, C., Johnson, M., & D'Esposito, M. (2000). Left anterior prefrontal activation increases with demands to recall specific perceptual information. *The Journal of neuroscience* , 20 (22), RC108.
- Raven, J. (2000). The Raven's Progressive Matrices: Change and Stability over Culture and Time. *Cognitive psychology*, 41 (1), 1-48
- Ravizza, S., Delgado, M., Chein, J., Becker, J., & Fiez, J. (2004). Functional dissociations within the inferior parietal cortex in verbal working memory. *NeuroImage* , 22 (2), 562-73.
- Reynolds, B., & Weiss, S. (1992). Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*, 255 (5052), 1707-10.
- Ringholz, G., Appel, S., Bradshaw, M., Cooke, N., Mosnik, D., & Schulz, P. (2005). Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* , 65 (4), 586-90.
- Rippon, G., Scarmeas, N., Gordon, P., Murphy, P., Albert, S., Mitsumoto, H., et al. (2006). An observational study of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology* , 63 (3), 345-52.
- Robertson, I., Ward, T., Ridgeway, V., & Nimmo-Smith, I. (1996). The structure of normal human attention: The Test of Everyday Attention. *JINS* , 2 (6), 525-34.
- Robinson, K., Lacey, S., Grugan, P., Glosser, G., Grossman, M., & McCluskey, L. (2006). Cognitive functioning in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a six month longitudinal study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* , 77 (5), 668-70.
- Rogers, B., Morgan, V., Newton, A., & Gore, J. (2007). Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magnetic resonance imaging* , 25 (10), 1347-57.
- Rombouts, S., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C., & Scheltens, P. (2005). Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Human Brain Mapping* , 26 (4), 231-9.
- Rombouts, S., Barkhof, F., Veltman, D., Machielsen, W., Witter, M., Bierlaagh, M., et al. (2000). Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR* , 21 (10), 1869-75.
- Romero, D., Lacourse, M., Lawrence, K., Schandler, S., & Cohen, M. (2000). Event-related potentials as a function of movement parameter variations during motor imagery and isometric action. *Behavioural brain research* , 117 (1-2), 83-96.
- Roth, M., Decety, J., Raybaudi, M., Massarelli, R., Delon-Martin, C., Segebarth, C., et al. (1996). Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport* , 7 (7), 1280-4.
- Sach, M., Winkler, G., Glauche, V., Liepert, J., Heimbach, B., Koch, M., et al. (2004). Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : a journal of neurology* , 127 (Pt 2), 340-50.
- Sage, C., Peeters, R., Görner, A., Robberecht, W., & Sunaert, S. (2007). Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroImage* , 34 (2), 486-99.

- Sage, C., Van Hecke, W., Peeters, R., Sijbers, J., Robberecht, W., Parizel, P., et al. (2009). Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: Revisited. *Human Brain Mapping*, 30 (11), 3657-75
- Sanes, J., & Donoghue, J. (2000). Plasticity and primary motor cortex. *Annual review of neuroscience*, 23, 393-415.
- Schlösser, R., Hutchinson, M., Joseffer, S., Rusinek, H., Saarimaki, A., Stevenson, J., et al. (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 64 (4), 492-8.
- Schmolck, H., Mosnik, D., & Schulz, P. (2007). Rating the approachability of faces in ALS. *Neurology*, 69 (24), 2232-5.
- Schoenfeld, M., Tempelmann, C., Gaul, C., Kühnel, G., Düzel, E., Hopf, J.-M., et al. (2005). Functional motor compensation in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology*, 252 (8), 944-52.
- Scholz, V., Flaherty, A., Kraft, E., Keltner, J., Kwong, K., Chen, Y., et al. (2000). Laterality, somatotopy and reproducibility of the basal ganglia and motor cortex during motor tasks. *Brain research*, 879 (1-2), 204-15.
- Schreiber, H., Gaigalat, T., Wiedemuth-Catrinescu, U., Graf, M., Uttner, I., Muche, R., et al. (2005). Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal study in 52 patients. *Journal of neurology*, 252 (7), 772-81.
- Shallice T. Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*. 1982; 298: 199–209.
- Shors, T., Miesegaes, G., Beylin, A., Zhao, M., Rydel, T., & Gould, E. (2001). Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 410 (6826), 372-6.
- Smith, E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283 (5408), 1657-61.
- Soriani, M.-H., & Desnuelle, C. (2009). [Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis]. *Revue neurologique*, 165 (8-9), 627-40.
- Sperling, R., Bates, J., Chua, E., Cocchiarella, A., Rentz, D., Rosen, B., et al. (2003). fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 74 (1), 44-50.
- Stanton, B., Williams, V., Leigh, P., Williams, S., Blain, C., Giampietro, V., et al. (2007a). Cortical activation during motor imagery is reduced in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Brain research*, 1172, 145-51.
- Stanton, B., Williams, V., Leigh, P., Williams, S., Blain, C., Jarosz, J., et al. (2007b). Altered cortical activation during a motor task in ALS. Evidence for involvement of central pathways. *Journal of neurology*, 254 (9), 1260-7.
- Steiner, B., Wolf, S., & Kempermann, G. (2006). Adult neurogenesis and neurodegenerative disease. *Regenerative medicine*, 1 (1), 15-28.

Strong, M., Grace, G., Orange, J., & Leeper, H. (1996). Cognition, language, and speech in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* , 18 (2), 291-303.

Strong, M., Grace, G., Orange, J., Leeper, H., Menon, R., & Aere, C. (1999). A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology* , 53 (8), 1665-70.

Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psycho* 1935; 18: 643–662.

Stukovnik, V., Zidar, J., Podnar, S., & Repovs, G. (2010). Amyotrophic lateral sclerosis patients show executive impairments on standard neuropsychological measures and an ecologically valid motor-free test of executive functions. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* , 32 (10), 1095-109.

Tanabe, J., Vermathen, M., Miller, R., Gelinas, D., Weiner, M., & Rooney, W. (1998). Reduced MTR in the corticospinal tract and normal T2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Magnetic resonance imaging* , 16 (10), 1163-9.

Tessitore, A., Esposito, F., Monsurrò, M., Graziano, S., Panza, D., Russo, A., et al. (2006). Subcortical motor plasticity in patients with sporadic ALS: An fMRI study. *Brain research bulletin* , 69 (5), 489-94.

Testa, D., Lovati, R., Ferrarini, M., Salmoiraghi, F., & Filippini, G. (2004). Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders* , 5 (4), 208-12.

The ALS CNTF treatment study phase I-II Study Group. (1996). The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology* , 53 (2), 141-7.

Thirion, B., Dodel, S., & Poline, J.-B. (2006). Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets. *NeuroImage* , 29 (1), 321-7.

Thirion, B., Pinel, P., Mériaux, S., Roche, A., Dehaene, S., & Poline, J.-B. (2007). Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *NeuroImage* , 35 (1), 105-20.

Thored, P., Arvidsson, A., Cacci, E., Ahlenius, H., Kallur, T., Darsalia, V., et al. (2006). Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem cells (Dayton, Ohio)* , 24 (3), 739-47.

Thored, P., Wood, J., Arvidsson, A., Cammenga, J., Kokaia, Z., & Lindvall, O. (2007). Long-term neuroblast migration along blood vessels in an area with transient angiogenesis and increased vascularization after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* , 38 (11), 3032-9.

Toosy, A., Werring, D., Orrell, R., Howard, R., King, M., Barker, G., et al. (2003). Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* , 74 (9), 1250-7.

Turner, M., Grosskreutz, J., Kassubek, J., Abrahams, S., Agosta, F., Benatar, M., et al. (2011). Towards a neuroimaging biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet neurology* , 10 (5), 400-3.

Turner, M., Parton, M., Shaw, C., Leigh, P., & Al-Chalabi, A. (2003). Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* , 74 (7), 995-7.

Turner, M., Wicks, P., Brownstein, C., Massagli, M., Toronjo, M., Talbot, K., et al. (2011). Concordance between site of onset and limb dominance in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* , 82 (8), 853-4.

Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., et al. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* , 15 (1), 273-89.

Van De Ven, V., Formisano, E., Prvulovic, D., Roeder, C., & Linden, D. (2004). Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Human Brain Mapping* , 22 (3), 165-78.

Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, Adam S et les membres du GREMEM (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In : l'évaluation des troubles de la mémoire, M. Van der Linden et le GREMEM (Eds). Solal : Marseille, 85-101.

Vandermeeren, Y., Bastings, E., Good, D., Rouiller, E., & Olivier, E. (2003). [Plasticity of motor maps in primates: recent advances and therapeutical perspectives]. *Revue neurologique* , 159 (3), 259-75.

Varoquaux, G., Sadaghiani, S., Pinel, P., Kleinschmidt, A., Poline, J., & Thirion, B. (2010). A group model for stable multi-subject ICA on fMRI datasets. *NeuroImage* , 51 (1), 288-99.

Vercelletto, M., Delchoque, C., Magne, C., Huvet, M., Lanier, S., & Feve, J. (1999). [Analysis of neuropsychological disorders coupled with 99m Tc-HMPAO Spect in amyotrophic lateral sclerosis. Prospective study of 16 cases]. *Revue neurologique* , 155 (2), 141-7.

Vucic, S., & Kiernan, M. (2009). Pathophysiology of neurodegeneration in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Current molecular medicine* , 9 (3), 255-72.

Waldemar, G., Vorstrup, S., Jensen, T., Johnsen, A., & Boysen, G. (1992). Focal reductions of cerebral blood flow in amyotrophic lateral sclerosis: a [99mTc]-d,l-HMPAO SPECT study. *Journal of the neurological sciences* , 107 (1), 19-28.

Wall, J., Xu, J., & Wang, X. (2002). Human brain plasticity: an emerging view of the multiple substrates and mechanisms that cause cortical changes and related sensory dysfunctions after injuries of sensory inputs from the body. *Brain research Brain research reviews* , 39 (2-3), 181-215.

Wang, L., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Zhang, X., Tian, L., et al. (2006). Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *NeuroImage* , 31 (2), 496-504.

Wang, S., Poptani, H., Bilello, M., Wu, X., Woo, J., Elman, L., et al. (2006a). Diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: volumetric analysis of the corticospinal tract. *AJNR* , 27 (6), 1234-8.

- Wang, S., Poptani, H., Woo, J., Desiderio, L., Elman, L., McCluskey, L., et al. (2006b). Amyotrophic lateral sclerosis: diffusion-tensor and chemical shift MR imaging at 3.0 T. *Radiology*, 239 (3), 831-8.
- Ward, N., & Frackowiak, R. (2003). Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain*, 126 (Pt 4), 873-88.
- Weiller, C., Isensee, C., Rijntjes, M., Huber, W., Müller, S., Bier, D., et al. (1995). Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Annals of neurology*, 37 (6), 723-32.
- Weiller, C., May, A., Sach, M., Buhmann, C., & Rijntjes, M. (2006). Role of functional imaging in neurological disorders. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 23 (6), 840-50.
- Weiss, E., Siedentopf, C., Hofer, A., Deisenhammer, E., Hoptman, M., Kremser, C., et al. (2003). Brain activation pattern during a verbal fluency test in healthy male and female volunteers: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience letters*, 352 (3), 191-4.
- Wicks, P., Abrahams, S., Masi, D., Hejda-Forde, S., Leigh, P., & Goldstein, L. (2007). Prevalence of depression in a 12-month consecutive sample of patients with ALS. *European journal of neurology*, 14 (9), 993-1001.
- Wightman, G., Anderson, V., Martin, J., Swash, M., Anderton, B., Neary, D., et al. (1992). Hippocampal and neocortical ubiquitin-immunoreactive inclusions in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Neuroscience letters*, 139 (2), 269-74.
- Williams, M., Rich, M., Reed, L., Jackson, W., LaMarche, J., & Boll, T. (1998). Visual reproduction subtest of the Wechsler Memory Scale-Revised: analysis of construct validity. *Journal of clinical psychology*, 54 (7), 963-71.
- Witgert, M., Salamone, A., Strutt, A., Jawaaid, A., Massman, P., Bradshaw, M., et al. (2010). Frontal-lobe mediated behavioral dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *European journal of neurology*, 17 (1), 103-10.
- Woods, R., Grafton, S., Holmes, C., Cherry, S., & Mazziotta, J. (1998). Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation. *Journal of computer assisted tomography*, 22 (1), 139-52.
- Wu, T., & Hallett, M. (2005). A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 128 (Pt 10), 2250-9.
- Xu, Y., Xu, G., Wu, G., Antuono, P., Rowe, D., & Li, S.-J. (2008). The phase shift index for marking functional asynchrony in Alzheimer's disease patients using fMRI. *Magnetic resonance imaging*, 26 (3), 379-92.
- Yetkin, O., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V., & Cox, R. (1996). Use of functional MR to map language in multilingual volunteers. *AJNR*, 17 (3), 473-7.
- Yoon, B., Shim, Y.-S., Lee, K.-S., Shon, Y.-M., & Yang, D.-W. (2008). Region-specific changes of cerebral white matter during normal aging: a diffusion-tensor analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*, 47 (1), 129-38.
- Zhang, H.-Y., Wang, S.-J., Liu, B., Ma, Z.-L., Yang, M., Zhang, Z.-J., et al. (2010). Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology*, 256 (2), 598-606.

Zhang, S., Li, CS. (2011, March 1). Functional networks for cognitive control in a stop signal task: Independent component analysis. *Hum. Brain Mapp.*

Zhang, Y., Schuff, N., Woolley, S., Chiang, G., Boreta, L., Laxamana, J., et al. (2011, Jul 11). Progression of white matter degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: A diffusion tensor imaging study. *Amyotrophic lateral sclerosis*.

Zimmerman, E., Eslinger, P., Simmons, Z., & Barrett, A. (2007). Emotional perception deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Cognitive and behavioral neurology*, 20 (2), 79-82.

GLOSSAIRE

ACI: analyse en composantes indépendantes

ALSFRS : ALS functional rating scale

AMS : aire motrice supplémentaire

BA : aire de Brodmann

BOLD : « Blood Oxygenation Level Dependant Contrast »

CA: cortex cingulaire antérieur

CFR: connectivité fonctionnelle entre les réseaux

CI : composant d'intérêt ou réseau

DFT : démence fronto-temporale

DMN : « default mode network » ou réseau du « mode par défaut » (cf. RMD)

DTI: IRM en « tenseur de diffusion »

FA: fraction d'anisotropie

FCS: faisceau cortico-spinal

GLM: modèle linéaire généralisé

IRMf : IRM fonctionnelle

MA: maladie d'Alzheimer

MADRS : Montgomery-Asberg depression rating scale

MRC score : medical research Council score

RMD: réseau du « mode par défaut » ou « default mode network » (DMN)

ROI: région d'intérêt

SB : substance blanche

SLA: sclérose latérale amyotrophique

VBA: analyse sur le volume cérébral global (Voxel Based Analysis)

Étude IRMf de la plasticité cérébrale des réseaux moteurs et cognitifs dans la Sclérose Latérale Amyotrophique

Résumé : ce travail a porté sur les remaniements corticaux précoces des circuits moteurs et extra-moteurs dans la SLA grâce à l'étude des activations IRMf issues de tâches motrices et cognitives. La première partie de nos travaux nous a permis de montrer grâce des tâches simples d'activation motrice en IRMf (1) qu'alors que les patients SLA présentaient un déficit moteur discret, une augmentation des activations corticales est apparue dans les aires sensorimotrices bilatérales du cerveau. (2) Ces modifications précoces de l'activité neuronale étaient corrélées à la latéralisation du déficit moteur du membre ou la prédominance manuelle et surtout, (3) au taux de progression de la maladie à un an et à la survie, suggérant que ce remaniement de l'activité qui correspond probablement à de la plasticité cérébrale a des implications fonctionnelles. Enfin, (4) ce phénomène apparaissait actif puisqu'il s'est poursuivi pendant au moins onze mois. Dans la deuxième partie, nous avons montré lors d'une tâche de fluence verbale silencieuse que (1) les SLA présentaient une suractivation initiale des aires dévolues au processus sémantique avec un renforcement de la connectivité fonctionnelle entre les réseaux (CFR). (2) Au bout de onze mois et alors que l'atteinte des fluences était stable, ce phénomène de compensation s'épuisait avec une diminution conjointe de l'activation des réseaux et de la CFR. La tâche de 2-Back, réalisée alors que les patients ne présentaient pas d'atteinte de la mémoire de travail lors des tests psychométriques, nous a permis de montrer en outre que certains circuits non-moteurs se réorganisaient très précocement chez les patients, alors même qu'ils étaient asymptomatiques.

Mots clés : sclérose latérale amyotrophique, plasticité cérébrale, IRMf, connectivité fonctionnelle entre les réseaux, réseau sensorimoteur, réseau par défaut, fluence verbale, N-Back, cognition, analyse en composantes indépendantes.

Summary: in this work we used motor and cognitive tasks in an fMRI study to explore the early cortical reorganizations of the motor and extra-motor circuits in ALS patients. In a first part, using a simple motor task, we demonstrated (1) that increased cortical BOLD signal changes occurred in specific regions of the brain of ALS patients when their motor deficit was still moderate, and that this early signal changes correlated with (2) the lateralisation of the motor deficit or hand predominance and, more importantly, (3) with the rate of disease progression at one year and survival time, suggesting that modulations of cerebral activity in ALS may have functional implications. Furthermore, (4) this brain plasticity was maintained with time and disease progression during at least eleven months. In a second part, we demonstrated during a silent verbal fluency task (1) that ALS patients presented initially an increased cortical activation of areas devolved to the semantic process with an intensification of the functional network connectivity (FNC). (2) After eleven months and while their performance in tests of verbal fluency was stable, this cerebral compensation ran out with a decrease of the activations and the FNC. A N-back working memory paradigm, realized while the patients did not present any deficit of their working memory, allowed us to show that certain non-motor circuits were reorganized prematurely while patients were still asymptomatic.

Keywords : amyotrophic lateral sclerosis, cerebral plasticity, fMRI, functional network connectivity, sensorimotor network, default-mode network, verbal fluency, N-Back, cognition, independent component analysis.

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon Inserm U1028–CNRS UMR5292, PRES Lyon –Saint-Etienne

Aurélia POUJOIS – 31 Octobre 2011